

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 島津 章

平成 27（2015）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究 p. 1
島津章

II. 分担研究報告

1. GH 分泌異常症に関する研究 p. 23
肥塚直美、片上秀喜、山田正三、横谷進、有田和徳、高野幸路、高橋裕
大月道夫
(資料 1.) 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、GH 分泌過剰症の重症度分類を含む
(資料 2.) 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)
(資料 3.) 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)
2. ACTH 分泌異常症に関する研究 p. 41
沖隆、片上秀喜、山田正三、柳瀬敏彦、岩崎泰正、菅原明、蔭山和則
(資料 4.) クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、重症度分類を含む
(資料 5.) ACTH 分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、重症度分類を含む
3. PRL 分泌異常症に関する研究 p. 51
中里雅光、峯岸敬、島津章
(資料 6.) プロラクチン (PRL) 分泌過剰症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、下垂体性 PRL 分泌亢進症の重症度分類を含む
(資料 7.) プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)
4. バゾプレシン分泌異常症に関する研究 p. 59
石川三衛、有馬寛、梶村益久
(資料 8.) バゾプレシン分泌低下症 (中枢性尿崩症) の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、重症度分類を含む
(資料 9.) バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、重症度分類を含む

5. ギナドトロピン分泌異常症に関する研究	p. 71
峯岸敬、横谷進、清水力	
(資料 10.) 下垂体ギナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
(資料 11.) 中枢性思春期早発症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
(資料 12.) ギナドトロピン分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
6. TSH 分泌異常症に関する研究	p. 79
山田正信、大月道夫、清水力	
(資料 13.) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断の手引き (平成 26 年度改訂)、十三度分類を含む	
(資料 14.) TSH 分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
7. 偶発的下垂体腫瘍に関する研究	p. 87
有田和徳、田原重志、井野元智恵	
(資料 15.) 偶発的下垂体腫瘍 (インシデンタローマ) の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
8. 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究	p. 91
高橋裕、梶村益久、島津章	
(資料 16.) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断の手引き (平成 26 年度改訂)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	p. 103
IV. 研究成果の刊行物・別刷	p. 121

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））

平成 26 年度 総括研究報告書

間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究

研究代表者 島津章 京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機能障害を呈する 17 疾患について、診断基準と治療方針の概要をまとめた診断と治療の手引きを公表しており、広く診療の現場に用いられている。今回、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するため、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することが目的である。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされないと合併症の悪化、QOL の低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂が重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。一部では国際的な診断基準との整合性について解決しなければならない事項が存在する。代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となったため、その分類案の検討も行った。

研究班を 9 つのグループ（GH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、PRL 分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、ゴナドトロピン分泌異常症、TSH 分泌異常症、偶発的下垂体腫瘍、自己免疫性視床下部下垂体炎、遺伝子異常に基づく複合下垂体機能低下症）に分けて改訂作業を行った。その結果、先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、PRL 分泌過剰症、バソプレシン分泌低下症(中枢性尿崩症)、バソプレシン分泌過剰症 (SIADH)、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、中枢性思春期早発症、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症(GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症)、偶発的下垂体腫瘍(インシデンタローマ)、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して診断基準を改訂した。一部の疾患においては重症度分類案を提案した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインが公表されれば、効率のよい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。個別の患者に対するフィードバックと伸び続ける総医療費に対する国民負担の軽減にも結びつくと考えられる。

研究分担者

肥塚直美 東京女子医科大学 医学部第二
内科 教授

石川三衛 自治医科大学附属さいたま医療
センター 内分泌代謝 教授

片上秀喜 帝京大学ちば総合医療センター
内科・臨床研究部 部長

横谷進 国立成育医療研究センター 生体
防御系内科部 部長

峯岸敬 群馬大学大学院 医学系研究科 器
官代謝制御学講座 教授

山田正三 虎の門病院 間脳下垂体外科 副
院長

柳瀬敏彦 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病
内科 教授

沖隆 浜松医科大学 第二内科 講師

中里雅光 宮崎大学医学部 神経呼吸内分
泌代謝学・呼吸器学 教授

有田和徳 鹿児島大学大学院 医歯学総合
研究科 脳神経外科学 教授

岩崎泰正 高知大学教育研究部 医療学系
臨床医学部門 教授

高野幸路 北里大学医学部 内分泌代謝内
科学 准教授

山田正信 群馬大学大学院 医学研究科 病
態制御内科学 教授

清水力 北海道大学病院 検査・輸血部部長

菅原明 東北大学大学院 医学系研究科 分
子内分泌学分野 教授

有馬寛 名古屋大学大学院 医学系研究科
糖尿病・内分泌内科 准教授

梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究
科 糖尿病・内分泌内科 講師

高橋裕 神戸大学大学院 医学研究科 糖尿
病内分泌内科学 講師

田原重志 日本医科大学大学院 医学研究

科 神経病態解析学分野 講師

大月道夫 大阪大学大学院 医学研究科 内
分泌・代謝内科 講師

井野元智恵 東海大学医学部 基盤診療学
系病理診断学 講師

蔭山和則 弘前大学大学院医学研究科内分
泌代謝内科学 講師

研究協力者

大磯ユタカ 名古屋大学大学院 医学系研
究科 糖尿病・内分泌内科 教授

千原和夫 兵庫県立加古川医療センター
院長

横山徹爾 国立保健医療科学院生涯健康研
究部 部長

堀川玲子 国立成育医療研究センター生体
防御系内科部内分泌代謝科 医長

置村康彦 神戸女子大学 家政学部 教授

A. 研究目的

本研究班の前身である難治性疾患克服研究事業の間脳下垂体機能障害に関する調査研究班は、平成 25 年度まで間脳下垂体機能障害を呈する疾患の病態、診断、治療について先端的な研究をすすめ、ゴナドトロピン分泌異常症、プロラクチン(PRL)分泌異常症、成長ホルモン(GH)分泌異常症、甲状腺刺激ホルモン(TSH)分泌異常症、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌異常症、バソプレシン分泌異常症、自己免疫性視床下部下垂体炎、偶発的下垂体腫瘍など計 17 疾患について、診断基準と治療方針をまとめた診断と治療の手引きを公表しており、広く診療の現場に用いられている。今回、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科

学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。間脳下垂体疾患を取り扱う日本内分泌学会の役員・学会員を中心に、日本間脳下垂体腫瘍学会、日本産婦人科学会、日本小児内分泌学会の役員も参加して、関連学会専門委員会との密接な連携により、診療ガイドラインを策定することを目的とした。

間脳下垂体疾患は適切な治療がなされない場合合併症の悪化、QOLの低下を示し生命予後が悪化する疾患である。手術や薬物、放射線療法などが選択されるが、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂が重要である。我が国における疾患分布は国外と異なることが知られており、疾患の独自性にも着目する必要がある。一部では国際的な診断基準との整合性について解決しなければならない事項が存在する。本研究班では、代表的疾患についての総括的な診療ガイドライン作成を目指した。指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類の策定が必要となったため、その分類案の検討も行った。

B. 研究方法

1) 診療ガイドライン作成グループ：診断基準と治療法の改訂にむけ、研究班を9チームに分割して、現行の診断基準の問題点について、臨床データを交えて改訂作業をすすめた。

2) GH分泌異常症（GH分泌不全性低身長症、成人GH分泌不全症、先端巨大症および下垂体性巨人症）に関する作業チーム（肥塚、片上、山田正三、横谷、有田、高野、高橋、大月）：早期診断に資するための診断基準を改訂し、治療による治癒基準判定にお

けるGH濃度のカットオフ値を設定した。GHRP-2負荷による中等度成人GH分泌不全症診断のカットオフ値の設定を行う。GH分泌不全症に対するGH補充の年齢・性別による投与量の相違について調査する。日本間脳下垂体腫瘍学会と連携して先端巨大症患者の悉皆疫学調査を計画し、症状や診断・治療の実態を調査し、縦断的予後調査のデータベースを拡充する。

3) ACTH分泌異常症（クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH分泌低下症）に関する作業チーム（片上、山田正三、柳瀬、沖、岩崎、菅原、蔭山）：サブクリニカルクッシング病とサブクリニカルクッシング症候群（副腎腺腫）におけるスクリーニング基準のコルチゾールのカットオフ値が異なっていることから、クッシング病、クッシング症候群のデキサメタゾン投与量の相違とスクリーニング基準の国際化に向けた診断統一化を検討する。このため、厚労省副腎班と連携して統一化に向けた臨床研究を実施する。国内におけるクッシング病の治療成績を検討し、推奨する治療方針を提案する。

4) PRL分泌異常症（PRL分泌過剰症、PRL分泌低下症）に関する作業チーム（峯岸、中里、島津）：産婦人科および脳神経外科学会等との連携によるデータの集積・分析から、微小腺腫が否定出来ないPRL値50～100ng/mlの領域における診断および治療の具体的な対応策について検討する。

5) バソプレシン分泌異常症（バソプレシン分泌過剰症(SIADH)、バソプレシン分泌低下症(尿崩症))に関する作業チーム（石川、有馬、梶村）：新たなAVP(バソプレシン)測定法が導入された現在、SIADHおよび中枢

性尿崩症の診断基準の改訂が必要である。欧米で SIADH の治療薬として認可されているバゾプレシン V2 受容体拮抗剤 tolvaptan の我が国における導入推進に協力する。浸透圧性脱髄症候群などの合併症を回避する治療法を検討する。

6) ゴナドトロピン分泌異常症(下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症)に関する作業チーム(峯岸、横谷、清水): 血中ゴナドトロピンの生物活性および免疫活性の測定を検討し、診断・治療との関連を検索する。間脳下垂体疾患患者の治療目的として骨病変に関する影響を検討する。

7) TSH 分泌異常症に関する作業チーム(山田正信、大月、清水): TSH 産生腫瘍に関する実態調査を計画し、臨床疫学情報を用いて診断・治療ガイドラインに反映させる。下垂体手術例における中枢性 TSH 分泌不全症を検討する。

8) 偶発的下垂体腫瘍に関する作業チーム(有田、田原、井野元): 偶発腫の全国調査(2003年)から10年以上が経過したため、偶発性下垂体腫瘍の自然歴について後ろ向き+前向きの疫学調査を計画する。高齢者と若年者において比較し治療法へ反映させる。

9) 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する作業チーム(高橋、梶村、島津): リンパ球性下垂体炎の診断マーカーの確立をすすめるとともに、マーカーによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断法を提示する。

10) 遺伝子異常に基づく複合下垂体機能低下症(横谷、島津): 日本小児内分泌学会と協力して、遺伝子異常に基づく複合下垂体機能低下症の臨床像と遺伝子異常について

アンケート調査を計画する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。対象者の個人情報漏洩しないよう資料や解析データは万全の防御システムを持って厳重に管理し、また個人情報の秘匿化を行う。

C. 研究結果

1) GH 分泌異常症(先端巨大症・下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症)

下垂体性 GH 分泌亢進症(先端巨大症・下垂体性巨人症)における診断基準: これまでのものと大きく変わらない。健常者における糖負荷試験時の GH 抑制の底値は $1 \mu\text{g/L}$ 未満と記載されていた。近年の GH 測定法の高感度化に対応するため、より厳しい基準である $0.4 \mu\text{g/L}$ 未満に変更する。これにあわせて寛解の基準も変更する。

下垂体性 GH 分泌亢進症の重症度分類案: 軽症では治療中の合併症があるものとする。ホルモン値に関して、～以上、～未満、に表現を統一する。

GH 分泌不全性低身長症における診断基準: 脳腫瘍などの頭蓋内器質性疾患に基づく GH 分泌不全症では、低身長になる前に成長率低下が認められることから、患児の早期診断につながる。これまでの基準において、2年以上にわたり成長率の低下があ

るとの規定では、その間に成長障害が進行してしまい、診断・治療が遅れる可能性がある。このため、成長速度の低下を2年以上にわたるか否かを問わず、の表現に変更する。参考所見として、診断基準には入れないが、これまでの手引きに入っていた項目を再掲する。注1~7についてもこれまでの手引きに入っていた項目を再掲する。附記として、小児期から青年~成人期への移行期医療の重要性を追記する。

成人GH分泌不全症における診断基準：主症候について、身体所見と検査所見とを分けて記載する。注2として、わが国から発信している脂肪肝、脂肪性肝炎やNASHについて記載を追加して注意喚起する。附記として、診断は、原則として18歳以上とすることを記載する。

2) ACTH 分泌異常症（クッシング/サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症）

クッシング病の診断基準：スクリーニング検査については主に外来で行うもの、確定診断のための検査については主に入院で行うものとして、両者の区別を行う。

DDAVP 試験および深夜唾液中コルチゾール測定（保険未収載）は、いずれもDDAVP が保険適応でないことおよび保険未収載であることから、参考所見とする。確定診断のための検査として、日内変動の消失、CRH 試験、静脈洞サンプリングを取り上げる。+詳細な注釈を追記する。

クッシング病の重症度分類案：諸検査値はカットオフ値を低く設定することにより治療適応のある患者をもれなく拾う。臨床症状を、高コルチゾール血症に伴う異常、特徴的症狀に分けて記載する。

ACTH 分泌低下症の診断基準：臨床症

状：副腎性の副腎皮質機能低下症の診断基準に合わせて記載を変更する。注釈として検査成績の解釈に必要な記載を追加する。

3) PRL 分泌異常症（PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症）

PRL 分泌過剰症の診断基準：症状として、女性では月経異常でまとめる。男性では女性化乳房や乳汁分泌の頻度が少ないことから、記載を省く。

PRL 分泌過剰症の重症度分類案：検査値は以下~未満に揃える。画像所見は、状況に依存するので、重症度の基準からは外す。

PRL 分泌低下症の診断基準：これまでの基準を変更しない。

4) バソプレシン分泌異常症（バソプレシン分泌過剰症(SIADH)、バソプレシン分泌低下症(尿崩症))

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断基準：これまで分類として用いた完全型、部分型の表現は、バソプレシンの分泌能に依存することで、両者の明確な区別は困難であることから、記載を省く。水制限試験は、被験者に大きな負担をかけるため、最後の検査として位置付ける。小児の多尿の定義を入れる。参考所見を追記記載する。血漿バソプレシン測定キットが変更されたため、基準値の再設定が必要である。

バソプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の重症度分類案：生命予後に関しては喝感障害の有無が非常に重要なポイントである。尿量が管理できるかどうかの把握が必要である。尿浸透圧や血漿バソプレシン濃度は身体状況に応じて容易に変化するため、分類項目としては適切でない。しか

し血清 Na 濃度は、尿崩症の管理ができて
いるかどうかのよい指標となる。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の
診断基準：症状において、低 Na 血症の症
状を記載する。血漿バゾプレシン測定キ
ットの変更により測定感度が変わってしま
ったため、血漿バゾプレシン濃度は抑制され
ていない、との表現が適切である。鑑別診
断として、異所性 ADH 産生腫瘍は指定難
病の対象からは外れるものの、SIADH の
大きな原因疾患の一つである。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の
重症度分類案：検査値を以下～未満に揃え
る。筋痙攣は必発ではないので分類項目か
ら省く。

5) ゴナドトロピン分泌異常症(下垂体ゴナ
ドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌
低下症、中枢性思春期早発症)

ゴナドトロピン産生腫瘍の診断基準：症
状として、成人女性では卵巣腫大がある。
検査所見として、ゴナドトロピンサブユニ
ットのみ高値を示す例がある。

ゴナドトロピン分泌低下症の診断基準：
これまでの基準に変更はない。

6) TSH 分泌異常症 (TSH 産生腫瘍、TSH
分泌低下症)

下垂体性 TSH 分泌亢進症の診断基準：
参考事項として、原因による SITSH の病
態を記載する。鑑別診断として、甲状腺ホ
ルモン不応症との鑑別に TR β 遺伝子検査
が役立つことを記載する。

下垂体性 TSH 分泌亢進症の重症度分類
案：検査値の記載を、以下～未満に揃え
る。臨床症状を記載する。画像所見は、状
況に依存するので、重症度の項目からは省
く。

TSH 分泌低下症の診断基準：注釈を記
載する。

7) 偶発的下垂体腫瘍

偶発的下垂体腫瘍の診断基準：定義を以
下のよう明確化した。慢性頭痛、めまい、
頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候
(視野異常、下垂体機能低下症など)以外の
理由で施行された CT、MRI で発見され、
下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍
性病変。必要な検査として画像検査の施行
頻度および内分泌検査の具体的項目につい
て注釈として記載した。

8) 自己免疫性視床下部下垂体炎

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断基
準：視床下部下垂体炎の考え方を前書きに
明確に記載した。近年注目を浴びている
IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体炎および
免疫チェックポイント阻害剤などによる薬
剤性下垂体炎についても言及した。確定診
断には下垂体生検による病理組織診断が必
要である。IgG4 関連漏斗下垂体炎に関する
診断基準案を策定した。

D. 考察

間脳下垂体機能障害を呈する疾患につい
て、これまで間脳下垂体機能障害に関する
調査研究班により策定されてきた診断と治
療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷
や新たに見いだされた病態、より精緻な検
査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統
合する形で、日常診療に資する診断基準に
ついて平成 26 年度改訂を行った。その結果、
1) 先端巨大症および下垂体性巨人症の診
断の手引き (平成 26 年度改訂)、2) クッシ
ング病/サブクリニカルクッシング病の診
断の手引き (平成 26 年度改訂)、3) プロラ

クチン分泌過剰症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、4) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、5) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）の診断手引き（平成 26 年度改訂）、6) 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、7) 中枢性思春期早発症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、8) 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、9) 下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、10) 偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）、11) 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断の手引き（平成 26 年度改訂）が策定された。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。その結果、1) 先端巨大症および下垂体性巨人症、2) クッシング病/サブクリニカルクッシング病、3) プロラクチン分泌過剰症、4) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）、5) バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）、6) 下垂体 TSH 産生腫瘍、7) 下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピ

ン分泌低下症、TSH 分泌低下症）に関して、重症度分類案が策定された。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

間脳下垂体機能障害を呈する疾患は、多種多様な原因により引き起こされる。内分泌障害の面から、ゴナドトロピン分泌異常症、PRL 分泌異常症、GH 分泌異常症、TSH 分泌異常症、ACTH 分泌異常症、バゾプレシン分泌異常症に大きく分類され、それぞれ分泌亢進症と分泌低下症がある。これらの機能的診断名は必ずしも一般化されておらず、疾病登録において混乱の原因となっていることも今後解決すべき課題である。

E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、クッシング病、PRL 分泌過剰症、バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）、バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）、下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、中枢性思春期早発症、下垂体 TSH 産生腫瘍、下垂体前葉機能低下症（GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症、ACTH 分泌低下症、PRL 分泌低下症、ゴナドトロピン分泌低下症、TSH 分泌低下症）、偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）、自己免疫性視床下部下垂体炎に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。一部の疾患においては重症度分類案を提案した。今後、間脳下垂体機能障害の診断と治療を包括した診療ガイドラインの策定により、効率よい疾患スクリーニングと集学的治療や個別化した治療への方向が明らかにされよう。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし

G. 研究発表

1. 論文発表

・島津章

1. Ueda Y, Tagami T, Tamanaha T, Kakita M, Tanase-Nakao K, Namba K, Usui T, Naruse M, Shimatsu A. family of RTH β with p.R316C mutation presenting occasional syndrome of inappropriate secretion of TSH. *Endocrine Journal*, 62(3), 251-260, 2015,3.
2. Iwata T, Tamanaha T, Koezuka R, Tochiya M, Makino H, Kishimoto I, Mizusawa N, Ono S, Inoshita N, Yamada S, Shimatsu A, Yoshimoto K. Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex-related pituitary adenoma. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), K5-K10, 2015,1.
3. 桑原智子, 島津章: 6) 先端巨大症. (3) 内分泌性高血圧, 6. 二次性高血圧「最新臨床高血圧学—高血圧治療の最前線—」, 日本臨牀, 72 巻増刊号 6, 536-539, 2014 年 8 月.
4. 島津章: 先端巨大症. 特集「内分泌マスタークリニシャン: 患者への説明のこつ, ホルモンと臨床, 62(8), 595-600, 2014 年 8 月.
5. 島津章, 服部尚樹: トピックス「マクロプロラクチン血症の病

態」, 最新医学, 69(6), 1207-1215, 2014 年 6 月.

・肥塚直美

1. Muraoka T, Hizuka N, Fukuda I, Ishikawa Y, Ichihara A. Mechanism of repression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by growth hormone in 3T3-L1 adipocytes. *Endocr J*, 61, 675-82, 2014,7.
2. Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A. Adult Growth Hormone Deficiency: Current Concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54, 599-605, 2014,7.

・片上秀喜

1. 藏城雅文, 畑山美樹, 岡崎博一, 庄司拓仁, 小山英則, 山本徹也, 森脇優司, 片上秀喜, 難波光義: 気管支カルチノイドによる周期性クッシング症候群の 1 例, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 25, 91-93, 2014 年.
2. 片上秀喜, 沖 隆, 山田正三: クッシング病診断の国際標準化に向けて: 東アジア主要施設での現況調査, *ACTH RELATED PEPTIDES*, 25, 110-113, 2014 年.

・横谷進

1. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*, 24(1), 15-25,

- 2015,1.
2. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Chihara K, Iwamoto N, Seino Y. Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a Prospective Observational Study. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(3), 83-92, 2014,7.
- ・ 峯岸敬
1. Iwamune M, Nakamura K, Kitahara Y, Minegishi T. MicroRNA-376a regulates 78-kilodalton glucose-regulated protein expression in rat granulosa cells. *PLoS One*, 9(10), e108997, 2014,10.
 2. Sadakata H, Shinozaki H, Higuchi T, Minegishi T. Case of radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(12), 2201-2203, 2014,10.
 3. Imai F, Kishi H, Nakao K, Nishimura T, Minegishi T. Interleukin-6 up-regulates the expression of rat luteinizing hormone receptors during granulosa cell differentiation. *Endocrinology*. 155(4), 1436-1444, 2014,4.
- ・ 柳瀬敏彦
1. Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R. Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome: a high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors. *Endocrine J*, 61(12), 1205-1212, 2014,12.
- ・ 沖隆
1. 沖隆: 【内分泌疾患診療における負荷試験:その目的、実施から評価まで】 ACTH 依存性および非依存性高コルチゾール血症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39 巻 4 号, 286-290, 2014 年 10 月.
 2. Oki Y. Medical management of functioning pituitary adenoma: an update. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(suppl 3), 958-965, 2014.
 3. 沖隆: 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 内科疾患にみられる神経障害(疾患) 内分泌疾患、糖尿病、視床下部・下垂体疾患 下垂体機能低下症, 日本臨床, 別冊, 183-187, 2014.
 4. 沖隆: HPA 系診断における、ACTH・コルチゾール測定の留意点. *ACTH RELATED PEPTIDES*, 25, 34-35, 2014.
- ・ 有田和徳
1. Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, Bohara M, Arimura H, Nishijima Y, Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a

- case report. *Endocrine Journal*, 61(11), 1131-1136, 2014,11.
- 山田正信
 1. Ikegami K, Liao Xiao-Hui, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T. Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Reports*, 9(3), 801-810, 2014,11.
 2. Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T. Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia*, 57(4), 819-831, 2014,4.
 - 清水力
 1. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H, Shimizu C, Atsumi T. Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma. *Int J Diabetes Clin Res*, 2, 5-11, 2015.
 2. Kameda H, Miyoshi M, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 155(7), 2492-2499, 2014,7.
 - 有馬寛
 1. Kataoka Y, Nishida S, hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*, 62(2), 195-200, 2015,2
 2. Azuma Y, Hagiwara D, Lu W, Morishita Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Shiota A, Asai N, Takahashi M, Oiso Y, Arima H. Activating Transcription Factor 6a Is Required for the Vasopressin Neuron System to Maintain Water Balance under Dehydration in Male Mice. *Endocrinology*, 155 (12) , 4905-4914, 2014,12
 3. 有馬寛: 視床下部下垂体疾患尿崩症, 別冊 日本臨牀 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—, 30, 203-206, 2014年11月
 4. 片岡祐子, 有馬寛, 西田佐知, 岩下由佳, 山内雄一郎, 細川香里, 大磯ユタカ: DDAVP 経鼻製剤から経口製剤へ変更した中枢性尿崩症8例の検討, 第23回臨牀内分泌代謝 Update Proceeding,

- 日本内分泌学会雑誌, 90, 24-28, 2014年9月
5. 有馬寛: 内分泌疾患 診断と治療の進歩 下垂体後葉-低 Na 血症のアプローチ, 日本内科学会雑誌, 103(4), 849-854, 2014年4月
- ・ 梶村益久
1. Kiyota A, Iwama S, Sugimura Y, Takeuchi S, Takagi H, Iwata N, Nakashima K, Suzuki H, Nishioka T, Kato T, Enomoto A, Arima H, Kaibuchi K, Oiso Y. Identification of the novel autoantigen candidate Rab GDP dissociation inhibitor alpha in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Endocr J*, 62, 153-160, 2015,2.
 2. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, Ogawa K, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Suga H, Goto M, Banno R, Arima H, Oiso Y. Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. *Kidney Int*, 86, 954-964, 2014,11.
 3. 日本小児科学会移行期の患者に関するワーキンググループ, 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅, 南砂, 八尾厚史: 小児期発表患者を有する患者の移行期医療に関する提言, 日本小児科学会雑誌, 118(1), 98-106, 2014.
- ・ 高橋裕
1. Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev*, 12(3), 290-293, 2015,3.
 2. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*, 18(3), 343-351, 2015,1.
 3. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54(12), 943-957, 2014,12.
 4. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Yamamoto M, Matsumoto R, Hidaka-Takeno R, Okimura Y, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Toji K, Takahashi Y. Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9), E1744-1749, 2014,10.
 5. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, Takahashi M, Takahashi Y. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with

- growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*, 24(5), 174-179, 2014,10.
6. Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Mori M, Hamada Y, Nishida M, Minami Y, Haraguchi R, Takahashi Y, Kitazawa S. Diabetic Osteopenia by Decreased β -Catenin Signaling Is Partly Induced by Epigenetic Derepression of sFRP-4 Gene. *PLoS One*, 9(7), e102797, 2014,7.
 7. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y. A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocrine J*, 61(6), 641-644, 2014.
 8. Fukuoka H, Takeuchi T, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Hirota Y, Iguchi G, Takahashi Y. D-dimer as a significant marker of DVT in Patients with Subclinical or Overt Cushing's Syndrome. *Endocrine J*, 61(10), 1003-1010, 2014.
 9. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocrine J*, 62(1), 53-59, 2015,1.
 10. Takahashi Y. Clinical neuroendocrinology; Autoimmune hypophysitis: new developments. *Handbook of Clinical Neurology*, 124, 417-422, 2014.
 11. 高橋裕: 内分泌疾患 診断と治療の進歩: 先端巨大症 (総説), *日本内科学会雑誌*, 103 巻, 825-831, 2014.
 12. 高橋裕: 成人 GH 分泌不全症の新たな合併症: NAFLD/NASH, 成長・代謝, 5, 1-4, 2014.
 13. 高橋裕: 加齢と GH/IGF-I(総説), *最新医学*, 69 巻, 19-23, 2014.
 14. 高橋裕: 内分泌疾患と CKD GH/PRL, *ホルモンと臨床*, 61, 35-39, 2014.
 15. 高橋裕: 内分泌疾患診療における負荷試験: その目的, 実施から評価まで 成人成長ホルモン分泌不全症, *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 39, 282-285, 2014.
- ・田原重志
1. Koketsu K, Yoshida D, Kim K, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, is a crucial angiogenic factor in pituitary adenoma. *Int J Endocrinol*, 834137, 2015,3.
 2. Su Y, Ishii Y, Lin CM, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endoscopic transsphenoidal cysternostomy for nonneoplastic sellar cysts. *Biomed Res Int*, 389474, 2015,1.
 3. Ishii Y, Tahara S, Teramoto A,

- Morita A. Endoscopic endonasal skull base surgery: advantages, limitations, and our techniques to overcome cerebrospinal fluid leakage: technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54(12), 983-990, 2014,12.
4. Matano F, Yoshida D, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 117(3), 485-491, 2014,5.
 5. Miyano Y, Tahara S, Sakata I, Sakai T, Abe H, Kimura S, Kurotani R. Regulation of LH/FSH expression by secretoglobin 3A2 in the mouse pituitary gland. *Cell Tissue Res*, 356(1), 253-260, 2014,4.
- ・大月道夫
1. Tamada D, Otsuki M, Kitamura T, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I, Koga M. Effects of growth hormone excess on glycosylated albumin concentrations: Analysis in acromegalic patients. *Clin Chim Acta*, 2;440, 93-96, 2015,2.
 2. Kitamura T, Otsuki M, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai K, Morita S, Kasayama S, Bando Y, Shimomura I, Koga M. Serum albumin-adjusted glycosylated albumin is an adequate indicator of glycemic control in patients with Cushing's syndrome. *Clin Biochem*, 47(18), 279-282, 2014,12.
3. Goto Y, Kinoshita M, Oshino S, Arita H, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I, Yoshimine T, Saitoh Y. Gsp mutation in acromegaly and its influence on TRH-induced paradoxical GH response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(5), 714-719, 2014,5.
 4. Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery. *Endocr J*, 61(3), 231-237, 2014,5.
 5. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野悟, 大月道夫, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, *日本内分泌学会雑誌*, 90, Suppl. 25-27, 2014.
2. 学会発表
- ・島津章
1. 山上啓子, 関香織, 埴岡裕介, 中村遼太, 中村友之, 吉田陽子, 薬師寺洋介, 細井雅之, 金本巨哲, 島津章, 服部尚樹: TSH 異常高値を認めたマクロ TSH 血症の一例, 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉, 2014 年 11 月.

2. 岩本紀之, 竹綱正典, 井原勝一郎, 田中敏章, 寺本明, 千原和夫, 入江實, 島津章: 成人 GHD に対する GH 補充療法の QOL 改善効果を予測する因子の検討, 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉県, 2014 年 11 月.
 3. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Macro-TSH in patients with latent hypothyroidism. ICE/ENDO 2014, Chicago, 2014,6.
 4. 浦木進丞, 小池諒, 早川佳奈, 有安宏之, 川嶋弘道, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 眞至, 山上裕機, 白井健, 島津章, 赤水尚史: 高 PRL・ACTH 血症を伴った下垂体腺腫を認めた MEN1 型の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 5. 吉澤都, 家城恭彦, 新居隆, 高桜英輔, 若杉隆伸, 島津章: 2 度の出産に成功した下垂体機能低下症の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 6. 服部尚樹, 石原隆, 合阪幸三, 島津章: マクロプロラクチン血症とマクロ TSH 血症の頻度と病態 シンポジウム 22:下垂体と自己免疫, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 7. 肥塚直美, 島津章, 大磯ユタカ: 間脳下垂体疾患診療 Update: GH 分泌異常症を中心に クリニカルアワー5:厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 8. 服部尚樹, 才木康彦, 石原隆, 島津章: マクロ TSH 血症の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 9. 島津章: Distinguished Endocrinologist Award 授賞講演 「GH 分泌異常症の診断と治療」, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
- ・片上秀喜
1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 山田正三: Cushing 病における海綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月
 2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
- ・横谷進
1. 横谷進: 成長ホルモン治療に関するガイドライン・手引きの大切なポイント, 第 610 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2014 年 6 月
- ・有田和徳
1. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H. Change of GH secretion in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.

2. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, (Arimura H), (Nishio Y), Arita K. Characteristics of acromegalic patients by generation. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
 3. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K. The effect of growth hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
 4. "Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K, (Arimura H) , (Nishio Y) (Nishio Y)". Therapeutic effects in acromegalics according to the latest criteria. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014
 5. Habu M, Arita K, Fujio S, Tokimura H, (Tominaga A), (Kinoshita Y). "Endocrinological function in nonfunctioning pituitary adenomas with predominantly exophytic growth. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
 6. Habu M, Oyoshi T, Hirano H, Arita K, Fujio S, Tokimura H. Outcome of craniopharyngioma surgery in children. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
- ・山田正信
1. 堀口和彦, 松本俊一, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋谷信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 中枢性甲状腺機能低下症における GH 産生下垂体腺腫の影響, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2014 年 10 月.
 2. 堀口和彦: 多発性内分泌腫瘍症 1 型並びに類縁疾患の新たな知見, 第 32 回内分泌代謝学サマナーセミナー, 山梨, 2014 年 7 月.
- ・有馬寛
1. 萩原大輔, 有馬寛, 盧文君, 東慶成, 大磯ユタカ: バゾプレシンニューロンは ER ファジーと選択的オートファジーにより細胞死に至る—家族性中枢性尿崩症モデルマウスを用いた検討—, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 2. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a は家族性中枢性尿崩症における多尿およびバゾプレシンニューロンの細胞死の進行を抑制する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 3. 有馬寛: バゾプレシンニューロ

- ンと小胞体ストレス, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
4. Hagiwara D, Arima H, Azuma Y, Oiso Y. Mechanisms underlying autophagy-associated cell death of vasopressin neurons in a mouse model of familial neurohypophysial diabetes insipidus. Satellite Meeting of ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 5. Azuma Y, Arima H, Hagiwara D, Oiso Y. Activating transcription factor 6a is required for the maintenance of endoplasmic reticulum function in vasopressin neurons under dehydration. ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 6. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a の ER-associated compartment 形成への関与について - 家族性中枢性尿崩症におけるバゾプレシンニューロンの細胞死抑制に向けた検討 -, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2014 年 10 月
 7. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a はバゾプレシンニューロンにおける ER-associated compartment の形成に関与する, 第 25 回バゾプレシン研究会, 東京, 2015 年 1 月
 8. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio Caturegli, and Yutaka Oiso. Comparison of the Utility to Measure Anti-Pituitary Antibodies on Human or Rat Pituitary Gland as Substrates in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis. ENDO 2015 San Diego, 2015,3.
- ・ 梶村益久
1. 梶村益久、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
 2. 高木博史、梶村益久、鈴木陽之、泉田久和、藤沢治樹、中島孝太郎、小川晃一郎、竹内誠治、落合啓史、岩間信太郎、須賀英隆、土井由紀子、川ノ口潤、竹内英之、水野哲也、有馬寛、錫村明生、大磯ユタカ: 慢性低ナトリウム環境において、ミクログリアは過剰な活性化へとプライムされ、浸透圧性脱髄症候群の病態形成に関与する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
 3. 岩間信太郎、Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ: 抗腫瘍免疫療法薬イピリムマブによる二次性下垂体炎の発症機序の解明, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
 4. Hisakazu Izumida, Yoshihisa

- Sugimura, Hiroshi Takagi, Haruki Fujisawa, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Ochiai, Namba, Shintaro Iwama, and Yutaka Oiso. Analysis of cell death in dentate gyrus of rat model of hyponatremia accompanied by adrenal insufficiency. 第 37 回日本神経科学大会, 2014
5. 梶村益久、岩間信太郎、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の 新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update シンポジウム, 2014 年
 6. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
 7. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌低下症 (中枢性尿崩症) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
 8. 高橋裕、梶村益久、島津章: 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念-「抗 PIT-1 抗体症候群」の発見とその発症機序の解明 (ランチョンセミナー), 第 15 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2014.
 2. 高橋裕: 先端巨大症の病態と新たなメカニズム (ランチョンセミナー), 第 14 回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 2014.
 3. 福岡秀規、井口元三、松本隆作、坂東弘教、隅田健太郎、西沢衡、高橋路子、高橋裕: ACTH 産生下垂体腫瘍に発現する EGF 受容体ファミリーの意義の解明,) 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014.
 4. 高橋裕、坂東弘教、山本雅昭、福岡秀規、井口元三: 多腺性自己免疫症候群に伴う下垂体炎と抗 PIT-1 抗体症候群のトピックス, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014.
 5. 高橋裕: 新たな自己抗体病の発見「抗 PIT-1 抗体症候群」, 第 57 回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 京都, 2014.
 6. 高橋裕: トランジション期の肝臓における GH の大切な役割 GH 分泌不全症の新たな合併症 NAFLD/NASH, 第 48 回小児内分泌学会学術集会, 静岡, 2014.
 7. 高橋裕: The Year 神経内分泌臨床編, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 2014.

8. 福岡秀規、小川渉、高橋裕: クッシング病の薬物療法～現況と今後の展望～, 第24回臨床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2014.
9. Takahashi Y. Oxidative stress, telomere, and cellular senescence: New pathophysiological insights in acromegaly. The 3rd Pituitary Expert Meeting in Asia, 2014.
10. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Takahashi Y. Acromegaly is associated with a shortened telomere length. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
11. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Bando H, Nishizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The effect of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in relatively lean Japanese patients. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
12. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The increased area under the growth hormone concentration-time curve during oral glucose tolerance test is associated with colorectal adenocarcinoma in acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
13. Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, Takahashi Y. A case of androgen- and fibroblast growth factor 23-producing ovarian tumor. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
14. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Takahashi Y. The characteristics of IgG4-related hypophysitis; a comparison with autoimmune hypophysitis. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
15. Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Inoshita N, Ren NG, Melmed S, Yamada S, Takahashi Y. ErbB mediate ACTH suppression by canertinib in human pituitary corticotroph adenoma cells. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
16. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I Ameliorates Hepatic Fibrosis in Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis and Cirrhosis By Inhibiting the Hepatic Stellate Cell Activity. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
17. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Tojo K, Takahashi

- Y. The pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome—the involvement of PIT-1- reactive cytotoxic T lymphocytes. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
18. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. 10. IGF-I ameliorates hepatic fibrosis in mouse models of nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis via inhibiting the activity or hepatic stellate cells. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
- ・田原重志
1. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本 明, 森田明夫: 浸潤性 GH 産生下垂体腺腫の治療成績と特徴, 第 25 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015 年 2 月
 2. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 杉山誠, 山王直子, 竹井麻生, 喜多村孝幸, 寺本 明, 森田明夫: 外側進展型の難治性 GH 産生下垂体腺腫の特徴と治療成績, 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会, 東京, 2014 年 10 月
 3. 田原重志, 瓜生康浩, 石井雄道, 服部裕次郎, 喜多村孝幸, 寺本明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的
下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) に対するハイビジョンエンドアームの有用性, 第 23 回脳神経外科と機器学会, 福岡, 2014 年 4 月
 4. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本明, 森田明夫: ACTH 産生下垂体腺腫 (ACTHoma) に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) の治療成績, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014 年 3 月
- ・大月道夫
1. 大月道夫: 診断・治療に難渋した症例 セッション 1 間脳・下垂体: 臨床 コメンテーター, 第 23 回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋, 2014
 2. 大月道夫: サブクリニカルクッシング症候群の疫学, (クリニカルアワー10) サブクリニカルクッシング症候群の病態と治療, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 3. 押野 悟, 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症の長期制御と脳・心合併症, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
 4. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH

- 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
5. 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
 6. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: Nur77 はサブクリニカルクッシング病とクッシング病における ACTH 自律産生能の違いの規定因子である, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
 7. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマと非機能性下垂体腺腫による高プロラクチン血症の鑑別におけるプロラクチン基礎値の有用性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 8. 平井孝一, 北村哲宏, 向井康祐, 玉田大介, 田淵優希子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP-2 負荷試験の視床下部-下垂体-副腎系評価の有用性の検討-インスリン低血糖負荷試験との比較-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 9. 後藤雄子, 木下 学, 押野 悟, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討: 特に TRH 負荷 GH 奇異反応との関連性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 10. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: クッシング病とサブクリニカルクッシング病における ACTH 関連遺伝子発現の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 11. 玉田大介, 大月道夫, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎, 古賀正史: GH 過剰状態がグリコアルブミンに与える影響-先端巨大症による解析-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 12. 大月道夫, 玉田大介, 田淵優希子, 向井康祐, 北村哲宏, 森田真也, 笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者の空腹時血糖は低値を示す, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 13. 押野 悟, 後藤 雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症に合併する脳血管障害について, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 14. 小幡佳也, 中田信輔, 黒田陽平,

木村武量, 坂本扶美枝, 平田 歩,
小澤純二, 北村哲宏, 西澤 均,
安田哲行, 大月道夫, 岩橋博見,
金藤秀明, 船橋 徹, 今川彰久,
下村伊一郎: 55 歳で診断された
下垂体茎断裂症候群の一例, 第
87 回日本内分泌学会学術総会,
福岡, 2014

15. 北村哲宏, 大月道夫, 玉田大介,
田淵優希子, 向井康祐, 森田真也,
笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正
史: クッシング症候群患者のグ
リコアルブミンは見かけ上低値
を示す, 第 57 回日本糖尿病学会
年次学術集会, 大阪, 2014
16. 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴,
田中稔久, 武田雅俊, 大月道夫,
下村伊一郎: TSH 日内変動によ
るコルチゾール自律分泌能評価
の有用性, 第 22 回日本ステロイ
ドホルモン学会学術集会, 東京,
2014
17. 村田雅彦, 玉田大介, 北村哲宏,
小野寺俊晴, 大月道夫, 下村伊一
郎: クッシング症候群術後にお
ける甲状腺機能評価の臨床的意
義, 第 22 回日本ステロイドホル
モン学会学術集会, 東京, 2014
18. 高比康充, 奥野陽亮, 宮下和幸,
北村哲宏, 小澤純二, 安田哲行,
林裕次郎, 後藤雄子, 木内寛, 押
野悟, 宮川康, 大月道夫, 齋藤洋
一, 野々村祝夫, 下村伊一郎: 両
側副腎摘出術を施行した難治性
クッシング病の一例, 第 24 回臨
床内分泌代謝 Update, 埼玉, 2014

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

1. GH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	肥塚直美	東京女子医科大学 医学部第二内科	教授
研究分担者	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 内科・臨床研究部	部長
研究分担者	山田正三	虎の門病院 間脳下垂体外科	副院長
研究分担者	横谷進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部	部長
研究分担者	有田和徳	鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経外科学	教授
研究分担者	高野幸路	北里大学医学部 内分泌代謝内科学	准教授
研究分担者	高橋裕	神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病内分泌内科学	講師
研究分担者	大月道夫	大阪大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科	講師

研究要旨：GH 分泌異常症に関する研究として、先端巨大症および下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

早期診断に資するための診断基準を改訂し、治療による治癒基準判定における GH 濃度のカットオフ値を設定した。GHRP-2 負荷による中等度成人 GH 分泌不全症診断のカットオフ値の設定を行う。GH 分泌不全症に対する GH 補充の年齢・性別による投与量の相違について調査する。日本間脳下垂体腫瘍学会と連携して先端巨大症患者の悉皆疫学調査を計画し、症状や診断・治療

の実態を調査し、縦断的予後調査のデータベースを拡充する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

下垂体性 GH 分泌亢進症（先端巨大症・下垂体性巨人症）における診断基準：これまでのものと大きく変わらない。健常者に

における糖負荷試験時の GH 抑制の底値は 1 $\mu\text{g/L}$ 未満と記載されていた。近年の GH 測定法の高感度化に対応するため、より厳しい基準である 0.4 $\mu\text{g/L}$ 未満に変更する。これにあわせて寛解の基準も変更する。

下垂体性 GH 分泌亢進症の重症度分類案：軽症では 治療中の合併症があるものとする。ホルモン値に関して、～以上、～未満、に表現を統一する。

GH 分泌不全性低身長症における診断基準：脳腫瘍などの頭蓋内器質性疾患に基づく GH 分泌不全症では、低身長になる前に成長率低下が認められることから、患児の早期診断につながる。これまでの基準において、2 年以上にわたり成長率の低下があるとの規定では、その間に成長障害が進行してしまい、診断・治療が遅れる可能性がある。このため、成長速度の低下を 2 年以上にわたるか否かを問わず、の表現に変更する。参考所見として、診断基準には入れないが、これまでの手引きに入っていた項目を再掲する。注 1～7 についてもこれまでの手引きに入っていた項目を再掲する。附記として、小児期から青年～成人期への移行期医療の重要性を追記する。

成人 GH 分泌不全症における診断基準：主症候について、身体所見と検査所見とを分けて記載する。注 2 として、わが国から発信している脂肪肝、脂肪性肝炎や NASH について記載を追加して注意喚起する。附記として、診断は、原則として 18 歳以上とすることを記載する。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調

査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

先端巨大症および下垂体性巨人症、GH 分泌不全性低身長症、成人 GH 分泌不全症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・肥塚直美

1. Muraoka T, Hizuka N, Fukuda I, Ishikawa Y, Ichihara A. Mechanism of repression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by growth hormone in 3T3-L1 adipocytes.

- Endocr J, 61, 675-82, 2014,7.
2. Fukuda I, Hizuka N, Muraoka T, Ichihara A. Adult Growth Hormone Deficiency: Current Concepts. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54, 599-605, 2014,7.
- 横谷進
1. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Chihara K, Iwamoto N, Seino Y. Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a Prospective Observational Study. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(3), 83-92, 2014,7.
 2. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*, 24(1), 15-25, 2015,1.
- 有田和徳
1. Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, Bohara M, Arimura H, Nishijima Y, Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocrine Journal*, 61(11), 1131-1136, 2014,11.
- 高橋裕
1. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y. A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocrine J*, 61(6), 641-644, 2014.
 2. Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Mori M, Hamada Y, Nishida M, Minami Y, Haraguchi R, Takahashi Y, Kitazawa S. Diabetic Osteopenia by Decreased β -Catenin Signaling Is Partly Induced by Epigenetic Derepression of sFRP-4 Gene. *PLoS One*, 9(7), e102797, 2014,7.
 3. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, Takahashi M, Takahashi Y. Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency. *Growth Horm IGF Res*, 24(5), 174-179, 2014,10.
 4. Fukuoka H, Takahashi Y. The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54(12), 943-957,

- 2014,12.
5. Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev*, 12(3), 290-293, 2015,3.
 6. Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H, Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Endocrine J*, 62(1), 53-59, 2015,1.
 7. Takahashi Y. Clinical neuroendocrinology; Autoimmune hypophysitis: new developments. *Handbook of Clinical Neurology*, 124 , 417-422, 2014.
 8. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study. *Pituitary*, 18(3), 343-351, 2015,1.
 9. 高橋裕: 内分泌疾患 診断と治療の進歩: 先端巨大症 (総説) , 日本内科学会雑誌, 103 巻, 825-831, 2014.
 10. 高橋裕: 成人 GH 分泌不全症の新たな合併症: NAFLD/NASH, 成長・代謝, 5, 1-4, 2014.
 11. 高橋裕: 加齢と GH/IGF-I (総説) , 最新医学, 69 巻, 19-23, 2014.
 12. 高橋裕: 内分泌疾患と CKD GH/PRL, ホルモンと臨床, 61, 35-39, 2014.
 13. 高橋裕: 内分泌疾患診療における負荷試験: その目的, 実施から評価まで 成人成長ホルモン分泌不全症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39, 282-285, 2014.
- ・大月道夫
1. Goto Y, Kinoshita M, Oshino S, Arita H, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I, Yoshimine T, Saitoh Y. Gsp mutation in acromegaly and its influence on TRH-induced paradoxical GH response. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 80(5), 714-719, 2014,5.
 2. Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I. Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery. *Endocr J*, 61(3), 231-237, 2014,5.
 3. Kitamura T, Otsuki M, Tamada D, Tabuchi Y, Mukai K, Morita S, Kasayama S, Bando Y, Shimomura I, Koga M. Serum

albumin-adjusted glycated albumin is an adequate indicator of glycemic control in patients with Cushing's syndrome. Clin Biochem, 47(18), 279-282, 2014,12.

4. Tamada D, Otsuki M, Kitamura T, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I, Koga M. Effects of growth hormone excess on glycated albumin concentrations: Analysis in acromegalic patients. Clin Chim Acta, 2;440, 93-96, 2015,2.
5. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野悟, 大月道夫, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 日本内分泌学会雑誌, 90, Suppl. 25-27, 2014.

2. 学会発表

・肥塚直美

1. 肥塚直美, 島津章, 大磯ユタカ: 間脳下垂体疾患診療 Update: GH 分泌異常症を中心に クリニカルアワー5: 厚生労働省 難治性疾患克服研究事業 各研究班報告, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 山田正三: Cushing 病における海

綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月

2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

・横谷進

2. 横谷進: 成長ホルモン治療に関するガイドライン・手引きの大切なポイント, 第 610 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2014 年 6 月

・有田和徳

1. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H. Change of GH secretion in patients with nonfunctioning pituitary adenoma. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
2. Fujio S, Kasamo Y, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, (Arimura H), (Nishio Y), Arita K. Characteristics of acromegalic patients by generation. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
3. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K. The effect of growth

- hormone replacement therapy in adults with severe growth hormone deficiency. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
4. Kasamo Y, Fujio S, Habu M, Yunoue S, Hirano H, Tokimura H, Arita K, Arimura H, Nishio Y. Therapeutic effects in acromegalics according to the latest criteria. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014
 5. Habu M, Arita K, Fujio S, Tokimura H, Tominaga A, Kinoshita Y. Endocrinological function in nonfunctioning pituitary adenomas with predominantly exophytic growth. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
 6. Habu M, Oyoshi T, Hirano H, Arita K, Fujio S, Tokimura H. Outcome of craniopharyngioma surgery in children. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
- ・高橋裕
1. 高橋裕: 先端巨大症の病態と新たなメカニズム (ランチョンセミナー), 第14回日本内分泌学会北陸支部学術集会, 2014.
 2. 高橋裕、坂東弘教、山本雅昭、福岡秀規、井口元三: 多腺性自己免疫症候群に伴う下垂体炎と抗PIT-1抗体症候群のトピックス, 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014.
 3. 高橋裕: 新たな自己抗体病の発見「抗PIT-1抗体症候群」, 第57回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 京都, 2014.
 4. 高橋裕: トランジション期の肝臓におけるGHの大切な役割GH分泌不全症の新たな合併症NAFLD/NASH, 第48回小児内分泌学会学術集会, 静岡, 2014.
 5. 高橋裕: The Year 神経内分泌臨床編, 第41回日本神経内分泌学会学術集会, 2014.
 6. Takahashi Y. Oxidative stress, telomere, and cellular senescence: New pathophysiological insights in acromegaly. The 3rd Pituitary Expert Meeting in Asia, 2014.
 7. Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Bando H, Kentaro S, Nishizawa H, Takahashi M, Yamada S, Takahashi Y. Acromegaly is associated with a shortened telomere length. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
 8. Suda K, Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Bando H,

- Nisizawa H, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y. The effect of type 2 diabetes on serum GH and IGF-I levels in relatively lean Japanese patients. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
9. Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, Takahashi Y. The increased area under the growth hormone concentration-time curve during oral glucose tolerance test is associated with colorectal adenocarcinoma in acromegaly. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
 10. Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Inoshita N, Ren NG, Melmed S, Yamada S, Takahashi Y. ErbB mediate ACTH suppression by canertinib in human pituitary corticotroph adenoma cells. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
 11. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I Ameliorates Hepatic Fibrosis in Mouse Models of Nonalcoholic Steatohepatitis and Cirrhosis By Inhibiting the Hepatic Stellate Cell Activity. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
 12. Nishizawa H, Iguchi G, Fukuoka H, Takahashi M, Yamamoto M, Suda K, Bando H, Takahashi Y. IGF-I ameliorates hepatic fibrosis in mouse models of nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis via inhibiting the activity of hepatic stellate cells. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
- ・大月道夫
1. 大月道夫: 診断・治療に難渋した症例 セッション1 間脳・下垂体: 臨床 コメンテーター, 第23回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋, 2014
 2. 押野 悟, 後藤雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症の長期制御と脳・心合併症, 第24回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
 3. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断におけるTRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 第24回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
 4. 後藤雄子, 木下 学, 有田英之,

- 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
5. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマと非機能性下垂体腺腫による高プロラクチン血症の鑑別におけるプロラクチン基礎値の有用性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 6. 平井孝一, 北村哲宏, 向井康祐, 玉田大介, 田淵優希子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP-2 負荷試験の視床下部-下垂体-副腎系評価の有用性の検討-インスリン低血糖負荷試験との比較-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 7. 後藤雄子, 木下 学, 押野 悟, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症における gsp 遺伝子変異と臨床的特徴との関連性の検討: 特に TRH 負荷 GH 奇異反応との関連性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 8. 玉田大介, 大月道夫, 北村哲宏, 押野 悟, 齋藤洋一, 下村伊一郎, 古賀正史: GH 過剰状態がグリコアルブミンに与える影響-先端巨大症による解析-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 9. 大月道夫, 玉田大介, 田淵優希子, 向井康祐, 北村哲宏, 森田真也, 笠山宗正, 下村伊一郎, 古賀正史: クッシング症候群患者の空腹時血糖は低値を示す, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 10. 押野 悟, 後藤 雄子, 木下 学, 有田英之, 北村哲宏, 大月道夫, 吉峰俊樹, 齋藤洋一: 先端巨大症に合併する脳血管障害について, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
 11. 小幡佳也, 中田信輔, 黒田陽平, 木村武量, 坂本扶美枝, 平田 歩, 小澤純二, 北村哲宏, 西澤 均, 安田哲行, 大月道夫, 岩橋博見, 金藤秀明, 船橋 徹, 今川彰久, 下村伊一郎: 55 歳で診断された下垂体茎断裂症候群の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

資料 1. 先端巨大症および下垂体性巨人症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

先端巨大症の診断の手引き

I 主症候（注 1）

- 1) 手足の容積の増大
- 2) 先端巨大症様顔貌（眉弓部の膨隆，鼻・口唇の肥大，下顎の突出など）
- 3) 巨大舌

II 検査所見

- 1 成長ホルモン（GH）分泌の過剰
血中 GH 値がブドウ糖 75g 経口投与で正常域まで抑制されない（注 2）
- 2 血中 IGF-1（ソマトメジン C）の高値（注 3）
- 3 MRI または CT で下垂体腺腫の所見を認める（注 4）

III 副症候および参考所見

- 1) 発汗過多
- 2) 頭痛
- 3) 視野障害
- 4) 女性における月経異常
- 5) 睡眠時無呼吸症候群
- 6) 耐糖能異常
- 7) 高血圧
- 8) 咬合不全
- 9) 頭蓋骨および手足の単純 X 線の異常（注 5）

（注 1）発病初期例や非典型例では症候が顕著でない場合がある。

（注 2）正常域とは血中 GH 底値 $0.4 \mu\text{g/L}$ （現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する）未満である。糖尿病、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能亢進症、褐色細胞腫，低栄養状態、思春期・青年期では血中 GH 値が正常域まで抑制されないことがある。また、本症では血中 GH 値が TRH や LH-RH 刺激で増加（奇異性上昇）することや，プロモクリプチンなどのドパミン作動薬で血中 GH 値が増加しないことがある。さらに，腎機能が正常の場合に採取した尿中 GH 濃度が正常値に比べ高値である。

（注 3）健常者の年齢・性別基準値を参照する（附表）。栄養障害、肝疾患、腎疾患、甲状腺機能低下症、コントロール不良の糖尿病などが合併すると血中 IGF-I が高値を示さ

ないことがある。

(注4) 明らかな下垂体腺腫所見を認めない時や、ごく稀に GHRH 産生腫瘍の場合がある。

(注5) 頭蓋骨単純 X 線でトルコ鞍の拡大および破壊、副鼻腔の拡大、外後頭隆起の突出、下顎角の開大と下顎の突出など、手 X 線で手指末節骨の花キャベツ様肥大変形、足 X 線で足底部軟部組織厚 heel pad の増大 = 22mm 以上を認める。

(附 1) ブドウ糖負荷で GH が正常域に抑制されたり、臨床症候が軽微な場合でも、IGF-1 が高値の症例は、画像検査を行い総合的に診断する。

[診断の基準]

確実例：I のいずれか、および II をみたすもの

下垂体性巨人症の診断の手引き

I 主症候

1) 著明な身長増加

発育期にあつては身長増加が著明で、最終身長は男子 185cm 以上、女子 175cm 以上であるか、そうなると予測されるもの (注)

2) 先端巨大

発育期には必ずしも顕著ではない。

II 検査所見 先端巨大症に同じ

III 副症候 先端巨大症に同じ

IV 除外規定

脳性巨人症ほか他の原因による高身長例を除く。

(注) 年間成長速度が標準値の 2.0SD 以上。なお両親の身長、時代による平均値も参考とする。

[診断の基準]

確実例：I および II をみたすもの

但し、いずれの場合も IV (除外規定) をみたす必要がある

GH 分泌過剰症

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 GH 濃度 1ng/mL 未満
血清 IGF-1 濃度 SD スコア+2.5 未満
治療中の合併症がある。

中等症：血清 GH 濃度 1ng/ml 以上 2.5ng/mL 未満
血清 IGF-1 濃度 SD スコア+2.5 以上
臨床的活動性（頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2 つ以上の臨床症状）を認める

重症： 血清 GH 濃度 2.5ng/mL 以上
血清 IGF-1 濃度 SD スコア+2.5 以上
臨床的活動性および合併症の進行を認める

資料 2. 成長ホルモン分泌不全性低身長症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I 主症候

- 1 成長障害があること
 - ① 通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長（注 1）の -2.0 SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたって標準値（注 2）の -1.5 SD 以下であること
 - ② 通常は、身体のみはとれていて、身長は標準身長（注 1）の -2.0 SD 以下、あるいは身長が正常範囲であっても、成長速度が 2 年以上にわたるか否かを問わず標準値（注 2）の -1.5 SD 以下で経過していること
- 2 乳幼児で、低身長を認めない場合であっても、成長ホルモン分泌不全が原因と考えられる症候性低血糖がある場合
- 3 頭蓋内器質性疾患（注 3）や他の下垂体ホルモン分泌不全がある場合

II 検査所見

成長ホルモン(GH)分泌刺激試験（注 4）として、インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い、下記の値が得られること（注 5, 注 6）：インスリン負荷、アルギニン負荷、L-DOPA 負荷、クロニジン負荷、またはグルカゴン負荷試験において、原則として負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり、30 分毎に測定した血清（漿）中 GH 濃度の頂値が 6 ng/ml 以下であること。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 16 ng/ml 以下であること。

III 参考所見

- 1 あきらかな周産期障害がある。
- 2 24 時間あるいは夜間入眠後 3~4 時間にわたって 20 分毎に測定した血清（血漿）GH 濃度の平均値が正常値に比べ低値である。
- 3 血清（漿）IGF- I 値が正常値に比べ低値である。
- 4 骨年齢（注 7）が暦年齢の 80%以下である。

[判定基準]

成長ホルモン分泌不全性低身長症

1. 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種類以上の分泌刺激試験において、検査所見を満たすもの。
2. 主症候が I の 2 あるいは、I の 1②と 3 を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験におい

て検査所見を満たすもの。

成長ホルモン分泌不全性低身長症の疑い

1. 主症候が I の 1①または 2 を満たし、かつ III の参考所見の 4 項目のうち 3 項目以上を満たすもの。
2. 主症候が I の 1①を満たし、II の 1 種類の分泌刺激試験において検査所見を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目を満たすもの。
3. 主症候が I の 1②と 3 を満たし、かつ III の参考所見のうち 2 項目以上を満たすもの。

[病型分類]

成長ホルモン分泌不全性低身長症は、分泌不全の程度により次のように分類する。

重症成長ホルモン分泌不全性低身長症

- 1 主症候が I の 1①を満たし、かつ II の 2 種以上の分泌刺激試験における GH 頂値がすべて 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。
- 2 主症候が I の 2 または、I の 1②と 3 を満たし、かつ II の 1 種類の分泌刺激試験における GH 頂値が 3 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 10 ng/ml 以下）のもの。

中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症

「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除く成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、全ての GH 頂値が 6 ng/ml 以下（GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml 以下）のもの。

軽症成長ホルモン分泌不全性低身長症（注 8）

成長ホルモン分泌不全性低身長症のうち、「重症成長ホルモン分泌不全性低身長症」と「中等症成長ホルモン分泌不全性低身長症」を除いたもの。

注意事項

- （注 1）横断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別平均身長と標準偏差値を用いること。
- （注 2）縦断的資料に基づく日本人小児の性別・年齢別標準成長率と標準偏差値を用いること。ただし、男児 11 歳以上、女児 9 歳以上では暦年齢を骨年齢に置き換えて判読すること。
- （注 3）頭蓋部の照射治療歴、頭蓋内の器質的障害、あるいは画像検査の異常所見（下垂体低形成、細いか見えない下垂体柄、偽後葉）が認められ、それらにより視床下

部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。

- (注4) 正常者でも偽性低反応を示すことがあるので、確診のためには通常2種以上の分泌刺激試験を必要とする。但し、乳幼児で頻回の症候性低血糖発作のため、早急に成長ホルモン治療が必要と判断される場合等では、この限りでない。
- (注5) 次のような状態においては、成長ホルモン分泌が低反応を示すことがあるので、注意すること。
- ◇ 甲状腺機能低下症：甲状腺ホルモンによる適切な補充療法中に検査する。
 - ◇ 中枢性尿崩症：DDAVPによる治療中に検査する。
 - ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える薬物（副腎皮質ホルモンなど）投与中：可能な限り投薬を中止して検査する。
 - ◇ 慢性的精神抑圧状態（愛情遮断症候群など）：精神環境改善などの原因除去後に検査する。
 - ◇ 肥満：体重コントロール後に検査する。
- (注6) 現在のGH測定キットはリコンビナントGHに準拠した標準品を用いている。キットによりGH値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正したGH値で判定する。
- (注7) Tanner-Whitehouse-2 (TW2)に基づいた日本人標準骨年齢を用いることが望ましいが、Greulich & Pyle法、TW2原法またはCASMAS (Computer Aided Skeletal Maturity Assessment System) 法でもよい。
- (注8) 諸外国では、非GH分泌不全性低身長症として扱う場合もある。
- (附1) 診断名は、1993年改訂前は下垂体性小人症。ICD-10では、下垂体性低身長または成長ホルモン欠損症となっている。
- (附2) 遺伝性成長ホルモン分泌不全症 (type IA, IB, type II など) は、家族歴有り、早期からの著明な低身長 (-3 SD 以下)、GHRH 負荷試験を含む GH 分泌刺激試験で、GH 値の著明な低反応、血中 IGF-I、IGFBP-3 値の著明な低値などを示す。遺伝子診断により確定診断される。
- (附3) 新生児・乳児早期には、分泌刺激試験の頂値が 6 ng/ml (GHRP-2 負荷試験では 16 ng/ml) を越えていても、成長ホルモン分泌不全を否定できない。
- (附4) 成長ホルモン分泌不全性低身長症のうちで、とくに主症候が3を満たす重症例を中心に、その後に成人成長ホルモン分泌不全症と診断される場合があるので、思春期以降の適切な時期に成長ホルモン分泌能及び臨床所見を再評価することが望ましい。

資料 3. 成人成長ホルモン分泌不全症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I 主症候および既往歴

- 1 小児期発症では成長障害を伴う（注 1）。
- 2 易疲労感、スタミナ低下、集中力低下、気力低下、うつ状態、性欲低下などの自覚症状を伴い、QOL が低下していることがある。
- 3 身体所見として皮膚の乾燥と菲薄化、体毛の柔軟化、ウェスト/ヒップ比の増加などがある。
- 4 検査所見として体脂肪（内臓脂肪）の増加、除脂肪体重の減少、骨塩量減少、筋肉量減少、脂質代謝異常、耐糖能異常、脂肪肝（注 2）の増加などがある。
- 5 頭蓋内器質性疾患（注 3）の合併ないし既往歴、治療歴または周産期異常の既往がある。

II 内分泌検査所見

- 1 成長ホルモン（GH）分泌刺激試験として、インスリン負荷、アルギニン負荷、グルカゴン負荷、または GHRP-2 負荷試験を行い（注 4）、下記の値が得られること（注 5）：インスリン負荷、アルギニン負荷またはグルカゴン負荷試験において、負荷前および負荷後 120 分間（グルカゴン負荷では 180 分間）にわたり、30 分ごとに測定した血清（血漿）GH の頂値が 3 ng/ml 以下である（注 5、6）。GHRP-2 負荷試験で、負荷前および負荷後 60 分にわたり、15 分毎に測定した血清（血漿）GH 頂値が 9 ng/ml 以下であるとき、インスリン負荷における GH 頂値 1.8 ng/ml 以下に相当する低 GH 分泌反応であるとみなす（注 6）。
- 2 GH を含めて複数の下垂体ホルモンの分泌低下がある。

III 参考所見

- 1 血清（漿）IGF-I 値が年齢および性を考慮した基準値に比べ低値である（注 7）。

[判定基準]

成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の 1 あるいは I の 2 と 3 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。
2. I の 4 と II の 2 を満たし、II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験において基準を満たすもの。

GHRP-2 負荷試験の成績は、重症型の成人 GH 分泌不全症の判定に用いられる（注 8）。

成人成長ホルモン分泌不全症の疑い

1. I の 1 項目以上を満たし、かつ III の 1 を満たすもの。

[病型分類]

重症成人成長ホルモン分泌不全症

1. I の 1 あるいは I の 2 と 3 を満たし、かつ II の 1 で 2 種類以上の GH 分泌刺激試験における血清(血漿)GH の頂値がすべて 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下) のもの。
2. I の 4 と II の 2 を満たし、II の 1 で 1 種類の GH 分泌刺激試験における血清(血漿)GH の頂値が 1.8 ng/ml 以下 (GHRP-2 負荷試験では 9 ng/ml 以下) のもの。

中等度成人成長ホルモン分泌不全症

成人 GH 分泌不全症の判定基準に適合するもので、重症成人 GH 分泌不全症以外のもの。

注意事項

- (注 1) 性腺機能低下症を合併している時や適切な GH 補充療法後では成長障害を認めないことがある。
- (注 2) 単純性脂肪肝だけではなく、非アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変の合併にも注意が必要である。
- (注 3) 頭蓋内の器質的障害、頭蓋部の外傷歴、手術および照射治療歴、あるいは画像検査において視床下部-下垂体の異常所見が認められ、それらにより視床下部下垂体機能障害の合併が強く示唆された場合。
- (注 4) 重症成人 GH 分泌不全症が疑われる場合は、インスリン負荷試験または GHRP-2 負荷試験をまず試みる。インスリン負荷試験は虚血性心疾患や痙攣発作を持つ患者では禁忌である。追加の検査としてアルギニン負荷あるいはグルカゴン負荷試験を行う。クロニジン負荷、L-DOPA 負荷と GHRH 負荷試験は偽性低反応を示すことがあるので使用しない。
- (注 5) 次のような状態においては、GH 分泌刺激試験において低反応を示すことがあるので注意を必要とする。
 - ◇ 中枢性尿崩症：DDAVP による治療中に検査する。
 - ◇ 成長ホルモン分泌に影響を与える下記のような薬剤投与中：可能な限り投薬中止して検査する。
 - ◇ 薬理量の糖質コルチコイド、 α -遮断薬、 β -刺激薬、抗ドパミン作動薬、抗うつ薬、抗精神病薬、抗コリン作動薬、抗セロトニン作動薬、抗エストロゲン薬
 - ◇ 高齢者、肥満者、中枢神経疾患やうつ病に罹患した患者

- (注6) 現在の GH 測定キットはリコンビナント GH に準拠した標準品を用いている。キットにより GH 値が異なるため、成長科学協会のキット毎の補正式で補正した GH 値で判定する。
- (注7) 栄養障害、肝障害、コントロール不良な糖尿病、甲状腺機能低下症など 他の原因による血中濃度の低下がありうる。
- (注8) 重症型以外の成人 GH 分泌不全症を診断できる GHRP-2 負荷試験の血清(血漿) GH 基準値はまだ定まっていない。
- (附1) GH 分泌不全性低身長症と診断されて GH 投与による治療歴が有るものでも、成人において GH 分泌刺激試験に正常な反応を示すことがあるので再度検査が必要である。
- (附2) 成人において GH 単独欠損症を診断する場合には、2 種類以上の GH 分泌刺激試験において、基準を満たす必要がある。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

2. ACTH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	沖隆	浜松医科大学 第二内科	講師
研究分担者	片上秀喜	帝京大学ちば総合医療センター 内科・臨床研究部	部長
研究分担者	山田正三	虎の門病院 間脳下垂体外科	副院長
研究分担者	柳瀬敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教授
研究分担者	岩崎泰正	高知大学教育研究部 医療学系臨床医学部門	教授
研究分担者	菅原明	東北大学大学院 医学系研究科 分子内分泌学分野	教授
研究分担者	蔭山和則	弘前大学医学部付属病院 内分泌内科	講師

研究要旨： ACTH 分泌異常症に関する研究として、クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

サブクリニカルクッシング病とサブクリニカルクッシング症候群（副腎腺腫）におけるスクリーニング基準のコルチゾールのカットオフ値が異なっていることから、クッシング病、クッシング症候群のデキサメタゾン投与量の相違とスクリーニング基準の国際化に向けた診断統一化を検討する。このため、厚労省副腎班と連携して統一化に向けた臨床研究を実施する。国内におけるクッシング病の治療成績を検討し、推奨す

る治療方針を提案する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

クッシング病の診断基準：スクリーニング検査については主に外来で行うもの、確定診断のための検査については主に入院で行うものとして、両者の区別を行う。DDAVP 試験および深夜唾液中コルチゾー

ル測定（保険未収載）は、いずれも DDAVP が保険適応でないことおよび保険未収載であることから、参考所見とする。確定診断のための検査として、日内変動の消失、CRH 試験、静脈洞サンプリングを取り上げる。+詳細な注釈を追記する。

クッシング病の重症度分類案：諸検査値はカットオフ値を低く設定することにより治療適応のある患者をもれなく拾う。臨床症状を、高コルチゾール血症に伴う異常、特徴的症状に分けて記載する。

ACTH 分泌低下症の診断基準：臨床症状：副腎性の副腎皮質機能低下症の診断基準に合わせて記載を変更する。注釈として検査成績の解釈に必要な記載を追加する。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう

反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

クッシング病、サブクリニカルクッシング病、ACTH 分泌低下症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・沖隆

1. 沖隆: 【内分泌疾患診療における負荷試験:その目的、実施から評価まで】 ACTH 依存性および非依存性高コルチゾール血症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39 巻 4 号, 286-290, 2014 年 10 月.
2. Oki Y. Medical management of functioning pituitary adenoma: an update. *Neurologia medico-chirurgica*, 54(suppl 3), 958-965, 2014.
3. 沖隆: 【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 内科疾患にみられる神経障害(疾患) 内分泌疾患、糖尿病、視床下部・下垂体疾患 下垂体機能低下症, 日本臨床, 別冊, 183-187, 2014.
4. 沖隆: HPA 系診断における、ACTH・コルチゾール測定の留意点. *ACTH RELATED PEPTIDES*, 25, 34-35, 2014.

・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一,

山田正三: Cushing 病における海綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月

2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

・柳瀬敏彦

1. Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R. Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome: a high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors. *Endocrine J*, 61(12), 1205-1212, 2014,12.

2. 学会発表

・片上秀喜

1. 片上秀喜, 奈須和幸, 橋田誠一, 山田正三: Cushing 病における海綿静脈洞血あるいは術野血と末梢血中の CRH, ACTH, GHRH と GH 濃度, 第 25 回 間脳・下垂体・副腎系研究会, 2015 年 3 月
2. 片上秀喜: 教育講演 9 異所性 ACTH 症候群: POMC 関連タンパクに対する高感度測定法と診断の進歩, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 3. クッシング病/サブクリニカルクッシング病の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

1. 主症候

(1) 特異的症候（注 1）

満月様顔貌
中心性肥満または水牛様脂肪沈着
皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1cm 以上）
皮膚のひ薄化および皮下溢血
近位筋萎縮による筋力低下
小児における肥満をともなった成長遅延

(2) 非特異的症候

高血圧、月経異常、座瘡（にきび）、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常

上記の(1)特異的症候および(2)非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。

2. 検査所見

(1) 血中 ACTH とコルチゾール（同時測定）が高値～正常を示す。（注 2）

(2) 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す。（注 3）

上記のうち(1)は必須である。

上記の 1, 2 を満たす場合、ACTH の自律性分泌を証明する目的で、3 のスクリーニング検査を行う。

3. スクリーニング検査（原則として外来で施行する検査）（注 4）

(1) 一晩少量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に少量(0.5mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時)の血中コルチゾール値が抑制されない。（注 5）

(2) 画像検査：MRI 検査により下垂体腫瘍の存在を検討する。（注 6）

(1)を満たす場合、ACTH 依存性クッシング症候群を考え、異所性 ACTH 症候群との鑑別を含めて確定診断検査を行う。(2)によって下垂体腫瘍を認め、他の機能検査で十分にクッシング病と診断できる場合は、下垂体静脈洞血サンプリングを省略できる。

4. 確定診断検査（原則として入院で施行する検査）

(1) 血中コルチゾール日内変動：深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g/dL}$ 以上を示

す。(注7)

- (2) CRH 試験：ヒト(CRH100 μ g)静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。
- (3) 選択的下錐体静脈洞血サンプリング：下垂体 MRI において下垂体腫瘍を認めない場合は、必ず行う。本検査において血中 ACTH 値の中枢・末梢比(C/P 比)が 2 以上(CRH 刺激後は 3 以上)ならクッシング病、2 未満(CRH 刺激後は 3 未満)なら異所性 ACTH 症候群の可能性が高い(注8)。

【診断基準】

確実例：1, 2, 3 および 4 の(1)(2)と下垂体 MRI 陽性または(4)を満たす

疑い例：1, 2, 3 を満たす

重要参考所見

一晩大量デキサメタゾン抑制試験：前日深夜に大量(8 mg)のデキサメタゾンを内服した翌朝(8-10 時)の血中コルチゾール値が前値の半分以下に抑制される。ただし、マクローアデノーマや高コルチゾール血症が著しい場合に抑制されない例があるので、注意を要する。

- 注1. サブクリニカルクッシング病では、これら特徴所見を欠く。下垂体偶発腫瘍として発見されることが多い。
- 注2. 採血は早朝(8~10時)に、約30分間の安静の後に行う。ACTH が抑制されていないことが、副腎性クッシング症候群との鑑別において重要である。コルチゾール測定値を用いる場合、約10%の測定誤差を考慮して判断する。コルチゾール結合グロブリン(CBG)欠損(低下)症の患者では、血中コルチゾールが比較的低値になるので注意を要する。
- 注3. 原則として24時間蓄尿した尿検体で測定する。ただし随時尿で行う場
- 注4. 従来の手引きに記載されたデスマプレッシン 4 mg 静注法によるスクリーニング検査は偽性クッシング症候群との鑑別に有用な場合があるため、可能な場合は入院に際して施行し、参考所見とする。夜間唾液コルチゾール(各施設の平均値の1.5倍以上でクッシング病の疑い)についても、保険適用になっていないため参考所見とする。
- 注5. 一晩少量デキサメタゾン抑制試験では従来1~2mgのデキサメタゾンが用いられていたが、一部のクッシング病患者においてコルチゾールの抑制(偽陰性)を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5mgの少量が採用されている。血中コルチゾール 3 μ g/dL 以上でサブクリニカルクッシング病を疑い、

5 µg/dL で顕性クッシング病の可能性が高い。血中コルチゾールが充分抑制された場合は、ACTH・コルチゾール系の機能亢進はないと判断できる。服用している薬物特に CYP3A4 を誘導するものは、デキサメタゾンの代謝を促進するため、擬陽性となりやすい。(例：抗菌剤リファンピシン、抗てんかん薬カルバマゼピン・フェニトイン、血糖降下薬ピオグリタゾンなど) 米国内分泌学会ガイドラインでは 1 mg デキサメタゾン法が用いられ、血中コルチゾールカットオフ値は 1.8 µg/dL となっている。

- 注6. 微小腺腫の描出には 1-2mm スライス幅の TI 強調あるいは FLASH 法による造影 MRI 冠状断撮影が最も有用である。ただしその場合、まれではあるが小さな偶発種(非責任病巣)が描出される可能性を念頭に置く必要がある。
- 注7. 可能な限り、複数日に測定して高値を確認する。
- 注8. 本邦では、海綿静脈洞血サンプリングも行われている。その場合、血中 ACTH 値の C/P 比が 3 以上 (CRH 刺激後は 5 以上) ならクッシング病の可能性が高い。いずれのサンプリング方法でも定義を満たさない場合には、同時に測定した PRL 値による補正値を参考とする。

<重症度分類>

クッシング病

- 軽症： 血清コルチゾール濃度 10 µg/dL 未満
尿中遊離コルチゾール排泄量 80 µg/日未満
特徴的症候を呈さず、高血圧症・糖代謝異常・脂質異常症・骨粗鬆症など高コルチゾール血症にともなう異常を認めないもの
- 中等症： 血清コルチゾール濃度 10 µg/dL 以上
尿中遊離コルチゾール排泄量 80 µg/日以上
高血圧症・糖代謝異常・脂質異常症・骨粗鬆症など高コルチゾール血症にともなう異常を認めるもの特徴的症候の乏しいもの
- 重症： 中等症に加えて、特徴的症候を認めるもの

資料 4. ACTH 分泌低下症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I 主症候

- 1) 易疲労感、脱力感
- 2) 食欲不振、体重減少
- 3) 消化器症状（悪心、嘔吐、便秘、下痢、腹痛など）
- 4) 血圧低下（アルドステロンの欠乏も関与）
- 5) 精神異常（無気力、嗜眠、不安、性格変化）
- 6) 発熱
- 7) 低血糖症状
- 8) 関節痛

II 検査所見

- 1) 血中コルチゾールの低値
- 2) 尿中遊離コルチゾール排泄量の低下
- 3) 血中 ACTH は高値ではない(注 1)
- 4) ACTH 分泌刺激試験 [CRH (注 2)、インスリン (注 3) 負荷など] に対して、血中 ACTH およびコルチゾールは低反応ないし無反応を示す (注 4)。
- 5) 迅速 ACTH (コートロシン) 負荷に対して血中コルチゾールは低反応を示すことが多い。但し、ACTH-Z (コートロシン Z) 連続負荷に対しては増加反応がある。

III 除外規定

ACTH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。特にグルココルチコイド（注射薬・内服薬・外用薬、吸入薬、点眼薬、関節内注入薬など）については検討を要する。

[診断基準]

確実例： I の 1 項目以上と II の 1)～3) を満たし、4) あるいは 4) および 5) を満たす。

IV 注意点

- (注1) 血中 ACTH は 10 pg/ml 以下の低値の場合が多いが、一部の症例では、血中 ACTH は正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性がある。CRH 負荷前後の血中コルチゾールの増加率は、原発性副腎機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しい ACTH が分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
- (注2) 血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。CRH 受容体異常によって、血中 ACTH の低値と分泌刺激試験での血中 ACTH の低反応が認め

られることがある。

- (注3) 原則として、血糖値 45 mg/dL 以下となった場合を有効刺激とする。インスリン感受性亢進のため、インスリン投与量を場合によっては、通常 (0.1U/kg) から半分(0.05U/kg)にする。低血糖ストレスによって嘔吐、腹痛、ショック症状を伴う急性副腎機能不全に陥ることがあるので、注意深く観察する。血中コルチゾール反応が 18 µg/dL 未満で、反応不良を疑う。
- (注4) 視床下部性 ACTH 分泌低下症の場合は、CRH の 1 回投与で ACTH は正常～過大反応を示すことがあるが、コルチゾールは低反応を示す。また CRH 連続投与では ACTH とコルチゾールは正常反応を回復する。

ACTH 分泌低下症

<重症度分類>

重症： 日常生活が障害されており、かつ以下の3項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

- 1) 「血中コルチゾールの低値」 血中コルチゾール基礎値 4 µg/dL 未満 (早朝空腹時)
- 2) 「刺激試験への反応性低下」 迅速 ACTH 試験(250 µg)に対する血中コルチゾールの反応 15 µg/dL 未満、インスリン低血糖試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満、CRH 試験に対する血中コルチゾール反応 18 µg/dL 未満
- 3) 「何らかの副腎不全症状がある」 以下に示すような何らかの副腎不全症状がある
 - ・半年間で5%以上の体重減少
 - ・低血圧
 - ・脱毛
 - ・低血糖症状
 - ・消化器症状 (悪心、嘔吐など)
 - ・精神症状 (無気力、嗜眠、不安など)
 - ・関節痛
 - ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者 (追加条件)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

3. PRL 分泌異常症に関する研究

研究分担者 中里雅光 宮崎大学医学部 神経呼吸内分泌代謝学・呼吸器学 教授
研究分担者 峯岸敬 群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座 教授
研究代表者 島津章 京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：PRL 分泌異常症に関する研究として、PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

産婦人科および脳神経外科学会等との連携によるデータの集積・分析から、微小腺腫が否定出来ない PRL 値 50~100ng/ml の領域における診断および治療の具体的な対応策について検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

PRL 分泌過剰症の診断基準：症状として、女性では月経異常でまとめる。男性では女性化乳房や乳汁分泌の頻度が少ないことから、記載を省く。

PRL 分泌過剰症の重症度分類案：検査値は以下～未満に揃える。画像所見は、状況に依存するので、重症度の基準からは外す。

PRL 分泌低下症の診断基準：これまでの基準を変更しない。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準につ

いて平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

PRL 分泌過剰症、PRL 分泌低下症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・峯岸敬

1. Imai F, Kishi H, Nakao K, Nishimura T, Minegishi T. Interleukin-6 up-regulates the expression of rat luteinizing hormone receptors during granulosa cell differentiation. *Endocrinology*. 155(4), 1436-1444, 2014,4.
2. Iwamune M, Nakamura K, Kitahara Y, Minegishi T. MicroRNA-376a regulates 78-kilodalton glucose-regulated

protein expression in rat granulosa cells. *PLoS One*, 9(10), e108997, 2014,10.

3. Sadakata H, Shinozaki H, Higuchi T, Minegishi T. Case of radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(12), 2201-2203, 2014,10.

・島津章

1. Iwata T, Tamanaha T, Koezuka R, Tochiya M, Makino H, Kishimoto I, Mizusawa N, Ono S, Inoshita N, Yamada S, Shimatsu A, Yoshimoto K. Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex-related pituitary adenoma. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), K5-K10, 2015,1.
2. 島津章: 先端巨大症. 特集「内分泌マスタークリニシャン: 患者への説明のこつ, ホルモンと臨床, 62(8), 595-600, 2014 年 8 月.
3. 島津章, 服部尚樹: トピックス「マクロプロラクチン血症の病態」, 最新医学, 69(6), 1207-1215, 2014 年 6 月.

2. 学会発表

・島津章

1. 山上啓子, 関香織, 埴岡裕介, 中村遼太, 中村友之, 吉田陽子, 薬師寺洋介, 細井雅之, 金本巨哲, 島津章, 服部尚樹: TSH 異常高値を認めたマクロ TSH 血症の一例,

- 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉, 2014 年 11 月.
2. 岩本紀之, 竹綱正典, 井原勝一郎, 田中敏章, 寺本明, 千原和夫, 入江實, 島津章: 成人 GHD に対する GH 補充療法の QOL 改善効果を予測する因子の検討, 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉県, 2014 年 11 月.
 3. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Macro-TSH in patients with latent hypothyroidism. ICE/ENDO 2014, Chicago, 2014,6.
 4. 浦木進丞, 小池諒, 早川佳奈, 有安宏之, 川嶋弘道, 若崎久生, 古田浩人, 西理宏, 眞至, 山上裕機, 白井健, 島津章, 赤水尚史: 高 PRL・ACTH 血症を伴った下垂体腺腫を認めた MEN1 型の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 5. 吉澤都, 家城恭彦, 新居隆, 高桜英輔, 若杉隆伸, 島津章: 2 度の出産に成功した下垂体機能低下症の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 6. 服部尚樹, 石原隆, 合阪幸三, 島津章: マクロプロラクチン血症とマクロ TSH 血症の頻度と病態 シンポジウム 22:下垂体と自己免疫, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 7. 服部尚樹, 才木康彦, 石原隆, 島津章: マクロ TSH 血症の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
 8. 島津章: Distinguished Endocrinologist Award 授賞講演「GH 分泌異常症の診断と治療」, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)
1. 特許取得
該当なし
 2. 実用新案登録
該当なし
 3. その他
該当なし

資料 5. プロラクチン（PRL）分泌過剰症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I. 主症候

1. 女性：月経異常 乳汁分泌 頭痛 視力視野障害
2. 男性：性欲低下 勃起障害 頭痛 視力視野障害

II. 検査所見

血中 PRL 基礎値の上昇

複数回測定し、いずれも 20ng/ml (測定法により 30ng/ml)以上を確認する。

(注) 血中 PRL は睡眠、ストレス、性交や運動などに影響されるため、複数回測定する。

III. 鑑別診断（表 1 参照）

1. 薬剤服用

表 1 の 1 の薬剤服用の有無を確認する。

該当薬があれば 2 週間休薬し、血中 PRL 基礎値を再検する。

2. 原発性甲状腺機能低下症

血中甲状腺ホルモンの低下と TSH 値の上昇を認める。

3. 視床下部一下垂体病変

1、2 を除外した上でトルコ鞍部の画像検査（単純撮影、CT、MRI など）を行う。

1) 異常なし

他の原因（表 1 の 5、6）を検討する。

該当なければ視床下部の機能性異常と診断する。

2) 異常あり

視床下部・下垂体茎病変

表 1 の 3 の 2) を主に画像診断から鑑別する。

下垂体病変

PRL 産生腺腫（腫瘍の実質容積と血中 PRL 値がおおむね相関する。）

他のホルモン産生腺腫

[診断の基準]

確実例 I および II を満たすもの。

なお、原因となる病態によって病型分類する。

表1. 高 PRL 血症をきたす病態

1. 薬物服用（腫瘍以外で最も多い原因は薬剤である。代表的な薬剤を挙げる）
 - 1) 抗潰瘍剤・制吐剤（シメチジン、スルピリド、メトクロプラミド、ドンペリドン等）
 - 2) 降圧剤（メチルドパ、ベラパミル等）
 - 3) 向精神薬（パロキセチン、ハロペリドール、カルバマゼピン、イミプラミン等）
 - 4) エストロゲン製剤（経口避妊薬等）
2. 原発性甲状腺機能低下症
3. 視床下部・下垂体茎病変
 - 1) 機能性
 - 2) 器質性
 - (1) 腫瘍（頭蓋咽頭腫・ラトケ嚢胞・胚細胞腫・非機能性腫瘍など）
 - (2) 炎症 肉芽腫（下垂体炎・サルコイドーシス・ランゲルハンス細胞組織球症など）
 - (3) 血管障害（出血・梗塞）
 - (4) 外傷
4. 下垂体病変
 - 1) PRL 産生腺腫
 - 2) その他のホルモン産生腺腫
5. マクロプロラクチン血症（注）
6. 他の原因
 - 1) 慢性腎不全
 - 2) 胸壁疾患（外傷、火傷、湿疹など）
 - 3) 異所性 PRL 産生腫瘍

（注）PRL に対する自己抗体と PRL の複合体形成による。高 PRL 血症の 15～25% に存在し、臨床症状を欠くことが多い。診断には、ゲルろ過クロマトグラフィー法、ポリエチレングリコール (PEG) 法、抗 IgG 抗体法を用いて高分子化した PRL を証明する。

重症度分類（指定難病における）

下垂体性 PRL 分泌亢進症

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 PRL 濃度 20 ng/mL 以上、50 ng/mL 未満
臨床所見 月経異常

中等症：血清 PRL 濃度 50 ng/mL 以上、200 ng/mL 未満
臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下

重症： 血清 PRL 濃度 200 ng/mL 以上
臨床所見 無月経・乳汁漏出、性機能低下、汎下垂体機能低下

*高 PRL 血症の原因として、薬剤服用、マクロプロラクチン血症、視床下部障害、甲状腺機能低下、慢性腎不全など種々の物が含まれる

資料 6. プロラクチン (PRL) 分泌低下症の診断の手引き (平成 26 年度改訂)

I. 主症候 _

産褥期の乳汁分泌低下 _

II. 検査所見 _

1. 血中 PRL 基礎値の低下 _

複数回測定し、いずれも 1.5 ng/ml 未満であることを確認する。 _

2. TRH 負荷試験 _

TRH 負荷(200~500 μ g 静注)に対する血中 PRL の反応性の低下または欠如を認める。

[診断の基準] _

確実例 _I と II を満たす。

(附) 視床下部性下垂体機能低下症では、血中 PRL は正常ないし高値を示す。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

4. バゾプレシン分泌異常症に関する研究

研究分担者 石川三衛 自治医科大学附属さいたま医療センター 内分泌代謝 教授
研究分担者 有馬寛 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 准教授
研究分担者 梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 講師

研究要旨：バゾプレシン分泌異常症に関する研究として、バゾプレシン分泌過剰症（SIADH）、バゾプレシン分泌低下症(尿崩症)について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

新たな AVP(バゾプレシン)測定法が導入された現在、SIADH および中枢性尿崩症の診断基準の改訂が必要である。欧米で SIADH の治療薬として認可されているバゾプレシン V2 受容体拮抗剤 tolvaptan の我が国における導入推進に協力する。浸透圧性脱髄症候群などの合併症を回避する治療法を検討する。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコ

ンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断基準：これまで分類として用いた完全型、部分型の表現は、バゾプレシンの分泌能に依存することで、両者の明確な区別は困難であることから、記載を省く。水制限試験は、被験者に大きな負担をかけるため、最後の検査として位置付ける。小児の多尿の定義を入れる。参考所見を追加記載する。血漿バゾプレシン測定キットが変更されたため、基準値の再設定が必要である。

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の重症度分類案：生命予後に関しては喝感障害の有無が非常に重要なポイントである。尿量が管理できるかどうかの把握が必要である。尿浸透圧や血漿バゾプレシン

濃度は身体状況に応じて容易に変化するため、分類項目としては適切でない。しかし血清 Na 濃度は、尿崩症の管理ができていくかどうかのよい指標となる。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断基準：症状において、低 Na 血症の症状を記載する。血漿バゾプレシン測定キットの変更により測定感度が変わってしまったため、血漿バゾプレシン濃度は抑制されていない、との表現が適切である。鑑別診断として、異所性 ADH 産生腫瘍は指定難病の対象からは外れるものの、SIADH の大きな原因疾患の一つである。

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の重症度分類案：検査値を以下～未満に揃える。筋痙攣は必発ではないので分類項目から省く。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性

のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH)、バゾプレシン分泌低下症 (尿崩症) に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・石川三衛

1. Yamashita T, Yoshida M, Yamada H, Asano T, Aoki A, Ikoma A, Kusaka I, Kakei M, Ishikawa SE. Prompt efficacy of tolvaptan in treating hyponatremia of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) closely associated with rupture of a gastric artery aneurysm. Intern Med. 53(8):845-9.2014.8
2. Asano T, Yamada H, Yoshida M, Aoki A, Ikoma A, Kusaka I, Toyoshima H, Kakei M, Ishikawa SE. Hypothalamic type of hypopituitarism and central diabetes insipidus probably linked to Rathke's cleft cyst. Intern Med. 54(8):935-40, 2015.04

・有馬寛

1. Kataoka Y, Nishida S, hirakawa A, Oiso Y, Arima H. Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus. *Endocr J*, 62(2), 195-200, 2015,2
 2. Azuma Y, Hagiwara D, Lu W, Morishita Y, Suga H, Goto M, Banno R, Sugimura Y, Oyadomari S, Mori K, Shiota A, Asai N, Takahashi M, Oiso Y, Arima H. Activating Transcription Factor 6a Is Required for the Vasopressin Neuron System to Maintain Water Balance under Dehydration in Male Mice. *Endocrinology*, 155 (12) ,4905-4914, 2014,12
 3. 有馬寛: 視床下部下垂体疾患尿崩症, 別冊 日本臨牀 神経症候群 (第2版) —その他の神経疾患を含めて—, 30, 203-206, 2014年11月
 4. 片岡祐子, 有馬寛, 西田佐知, 岩下由佳, 山内雄一郎, 細川香里, 大磯ユタカ: DDAVP 経鼻製剤から経口製剤へ変更した中枢性尿崩症8例の検討, 第23回臨床内分泌代謝 Update Proceeding, 日本内分泌学会雑誌, 90, 24-28, 2014年9月
 5. 有馬寛: 内分泌疾患 診断と治療の進歩 下垂体後葉—低 Na 血症のアプローチ, 日本内科学会雑誌, 103(4), 849-854, 2014年4月
- ・梶村益久
1. Kiyota A, Iwama S, Sugimura Y, Takeuchi S, Takagi H, Iwata N, Nakashima K, Suzuki H, Nishioka T, Kato T, Enomoto A, Arima H, Kaibuchi K, Oiso Y. Identification of the novel autoantigen candidate Rab GDP dissociation inhibitor alpha in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Endocr J*, 62, 153-160, 2015,2.
 2. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, Ogawa K, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Suga H, Goto M, Banno R, Arima H, Oiso Y. Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. *Kidney Int*, 86, 954-964, 2014,11.
 3. 日本小児科学会移行期の患者に関するワーキンググループ, 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅, 南砂, 八尾厚史: 小児期発表患者を有する患者の移行期医療に関する提言, 日本小児科学会雑誌, 118(1), 98-106, 2014.
2. 学会発表
- ・有馬寛

1. 萩原大輔, 有馬寛, 盧文君, 東慶成, 大磯ユタカ: バゾプレシンニューロンは ER ファジーと選択的オートファジーにより細胞死に至る - 家族性中枢性尿崩症モデルマウスを用いた検討 -, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 2. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a は家族性中枢性尿崩症における多尿およびバゾプレシンニューロンの細胞死の進行を抑制する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 3. 有馬寛: バゾプレシンニューロンと小胞体ストレス, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014 年 4 月
 4. Hagiwara D, Arima H, Azuma Y, Oiso Y. Mechanisms underlying autophagy-associated cell death of vasopressin neurons in a mouse model of familial neurohypophysial diabetes insipidus. Satellite Meeting of ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 5. Azuma Y, Arima H, Hagiwara D, Oiso Y. Activating transcription factor 6a is required for the maintenance of endoplasmic reticulum function in vasopressin neurons under dehydration. ICN 2014 in Sydney, Sydney, Australia, 2014,8.
 6. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a の ER-associated compartment 形成への関与について - 家族性中枢性尿崩症におけるバゾプレシンニューロンの細胞死抑制に向けた検討 -, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2014 年 10 月
 7. 東慶成, 有馬寛, 盧文君, 萩原大輔, 大磯ユタカ: ATF6a はバゾプレシンニューロンにおける ER-associated compartment の形成に関与する, 第 25 回バゾプレシン研究会, 東京, 2015 年 1 月
 8. Shintaro Iwama, Naoko Iwata, Yoshihisa Sugimura, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Takagi, Hiroshi Arima, Teruhiko Koike, Yoshiharu Oshida, Patrizio Caturegli, and Yutaka Oiso. Comparison of the Utility to Measure Anti-Pituitary Antibodies on Human or Rat Pituitary Gland as Substrates in Patients with Biopsy-Proven Lymphocytic Hypophysitis. ENDO 2015 San Diego, 2015,3.
- ・ 梶村益久
1. 梶村益久, 大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 87 回日本内分泌学会学

術総会, 2014 年

2. 高木博史、梶村益久、鈴木陽之、泉田久和、藤沢治樹、中島孝太郎、小川晃一郎、竹内誠治、落合啓史、岩間信太郎、須賀英隆、土井由紀子、川ノ口潤、竹内英之、水野哲也、有馬寛、錫村明生、大磯ユタカ: 慢性低ナトリウム環境において、ミクログリアは過剰な活性化へとプライムされ、浸透圧性脱髄症候群の病態形成に関与する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
3. 岩間信太郎、Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ: 抗腫瘍免疫療法薬イピリムマブによる二次性下垂体炎の発症機序の解明, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
4. Hisakazu Izumida, Yoshihisa Sugimura, Hiroshi Takagi, Haruki Fujisawa, Kohtaro Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Ochiai, Namba, Shintaro Iwama, and Yutaka Oiso. Analysis of cell death in dentate gyrus of rat model of hyponatremia accompanied by adrenal insufficiency. 第 37 回日本神経科学大会, 2014
5. 梶村益久、岩間信太郎、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の 新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update シンポジウ

ム, 2014 年

6. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
7. 有馬寛、梶村益久: バゾプレシン分泌低下症 (中枢性尿崩症) の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年
8. 高橋裕、梶村益久、島津章: 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き (平成 26 年度改訂), 平成 26 年度難治性疾患等克服研究事業 間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究, 2014 年

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 7. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見

1. 尿量は 1 日 3,000 ml 以上 注 1)。
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下。
3. バゾプレシン分泌：血漿浸透圧（または血清ナトリウム濃度）に比較して相対的に低下する。5%高張食塩水負荷（0.05 ml/kg/min で 120 分間点滴投与）時には、健常者の分泌範囲（下記正常範囲）から逸脱し、血漿浸透圧（血清ナトリウム濃度）高値においても分泌の低下を認める。なお、バゾプレシンの測定に際してはデスマプレシンとの交叉に留意する 注 2)。
4. バゾプレシン負荷試験（水溶性ピトレスシン 5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿）で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する。
5. 水制限試験（飲水制限後、3%の体重減少で終了）においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を越えない。ただし、水制限は患者に重い苦痛を与えることが多いため、必要な場合のみ実施する。

注1) 小児の場合は 1 日 2000ml/体表面積(m²)以上

注2) 血漿バゾプレシン濃度を [AVP RIA ネオ「ミツビシ」] で測定する場合、デスマプレシンとの交叉性が従来のキットの約 5 倍であるため、デスマプレシンの投与中の患者では血漿バゾプレシン濃度が見かけ上の高値を示すことがある。

III. 参考所見

1. 原疾患（表 1）の診断が確定していることが特に続発性尿崩症の診断上の参考となる。
2. 血清ナトリウム濃度は正常域の上限に近づく。
3. MRI T1 強調画像において下垂体後葉輝度の低下を認める。但し、高齢者では正常人でも低下することがある。

[診断基準]

I のすべてと II の少なくとも 1~4 を満たすもの。

[病型分類]

中枢性尿崩症の診断が下されたら下記の病型分類をすることが必要である。

1. 特発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めないもの。
2. 続発性中枢性尿崩症：画像上で器質的異常を視床下部一下垂体系に認めるもの。
3. 家族性中枢性尿崩症：原則として常染色体優性遺伝形式を示し、家族内に同様の疾患患者があるもの。

表 1. バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の病因

- ・ 特発性
- ・ 家族性
- ・ 続発性：視床下部一下垂体系の器質的障害
 - リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
 - 胚細胞腫
 - 頭蓋咽頭腫
 - 奇形腫
 - 下垂体腺腫
 - 転移性腫瘍
 - 白血病
 - リンパ腫
 - サルコイドーシス
 - ランゲルハンス細胞組織球症
 - 結核
 - 脳炎
 - 脳出血
 - 外傷・手術

[鑑別診断]

多尿を来す中枢性尿崩症以外の疾患として次のものを除外する。

1. 心因性多飲症：高張食塩水負荷試験で血漿バゾプレシン濃度の上昇を認め、水制限試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認める。
2. 腎性尿崩症：家族性（AVP V2 受容体遺伝子異常またはアクアポリン 2 遺伝子異常）と続発性 [腎疾患や電解質異常（低カリウム血症・高カルシウム血症）、薬剤（リチウム製剤など）に起因するもの] に分類される。バゾプレシン負荷試験で尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めない。

重症度分類（指定難病における）

バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 尿量 3000mL/日以上 4000mL/日未満

（小児の場合は尿量 2000mL/日/体表面積(m²)以上 2700mL/日/体表面積(m²)未満）

血清 Na 濃度 150mEq/L 未満

渇感障害 なし

中等症： 尿量 4000mL/日以上

（小児の場合は尿量 2700mL/日/体表面積(m²)以上）

血清 Na 濃度 150mEq/L 未満

渇感障害 なし

重症： 血清 Na しばしば 150mEq/L 以上

渇感障害 あり

資料 8. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断の手引き (平成 26 年度改訂)

I. 主症候

1. 脱水の所見を認めない。
2. 倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。

II. 検査所見

1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135 mEq/L を下回る。
2. 血漿バゾプレシン値：低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿バゾプレシン濃度が抑制されていない。
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る。
4. 高張尿：尿浸透圧は 300 mOsm/kg を上回る。
5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/L 以上である。
6. 腎機能正常
7. 副腎皮質機能正常

III. 参考所見

1. 原疾患 (表 1) の診断が確定していることが診断上の参考となる。
2. 血漿レニン活性は 5 ng/ml/h 以下であることが多い。
3. 血清尿酸値は 5 mg/dl 以下であることが多い。
4. 水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

[診断基準]

確実例：I の 1 および II の 1~7 を満たすもの。

[鑑別診断]

低ナトリウム血症をきたす次のものを除外する。

1. 細胞外液量の過剰な低ナトリウム血症：心不全、肝硬変の腹水貯留時、ネフローゼ症候群
2. ナトリウム漏出が著明な細胞外液量の減少する低ナトリウム血症：ナトリウム喪失性腎炎、中枢性塩類喪失症候群、下痢、嘔吐、利尿剤
3. 細胞外液量のほぼ正常な低ナトリウム血症：続発性副腎皮質機能低下症 (下垂体前葉機能低下症)

表 1. バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の原因

1. 中枢神経系疾患:
 - 髄膜炎
 - 外傷
 - くも膜下出血
 - 脳腫瘍
 - 脳梗塞・脳出血
 - Guillain-Barre 症候群
 - 脳炎
2. 肺疾患:
 - 肺炎
 - 肺腫瘍 (異所性バゾプレシン産生腫瘍を除く)
 - 肺結核
 - 肺アスペルギルス症
 - 気管支喘息
 - 陽圧呼吸
3. 異所性バゾプレシン産生腫瘍:
 - 肺小細胞癌
 - 膵癌
4. 薬剤:
 - ビンクリスチン
 - クロフィブレート
 - カルバマゼピン
 - アミトリプチン
 - イミプラミン
 - SSRI (選択的セロトニン再取り込み阻害薬)

バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH)

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症： 血清 Na 濃度 130mEq/L 以上 135mEq/L 未満
意識障害 なし
全身状態 異常なし～倦怠感、食欲低下

中等症：血清 Na 濃度 115mEq/L 以上 130mEq/L 未満
意識障害 JCS I -1～JCS I —3
全身状態 軽度の頭痛、悪心など

重症： 血清 Na 濃度 115mEq/L 未満
意識障害 JCS II～JCS III
全身状態 高度の頭痛、嘔吐など

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

5. ギナドトロピン分泌異常症に関する研究

研究分担者	峯岸敬	群馬大学大学院 医学系研究科 器官代謝制御学講座	教授
研究分担者	横谷進	国立成育医療研究センター 生体防御系内科部	部長
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	部長

研究要旨：ギナドトロピン分泌異常症に関する研究として、下垂体ギナドトロピン産生腫瘍、ギナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

血中ギナドトロピンの生物活性および免疫活性の測定を検討し、診断・治療との関連を検索する。間脳下垂体疾患患者の治療目的として骨病変に関する影響を検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

ギナドトロピン産生腫瘍の診断基準：症状として、成人女性では卵巣腫大がある。検査所見として、ギナドトロピンサブユニットのみ高値を示す例がある。

ギナドトロピン分泌低下症の診断基準：これまでの基準に変更はない。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実

態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍、ゴナドトロピン分泌低下症、中枢性思春期早発症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・峯岸敬

1. Iwamune M, Nakamura K, Kitahara Y, Minegishi T. MicroRNA-376a regulates 78-kilodalton glucose-regulated protein expression in rat granulosa cells. *PLoS One*, 9(10), e108997, 2014,10.
2. Sadakata H, Shinozaki H, Higuchi T, Minegishi T. Case of radioactive iodine exposure during pregnancy. *J Obstet Gynaecol Res*, 40(12), 2201-2203, 2014,10.
3. Imai F, Kishi H, Nakao K, Nishimura T, Minegishi T. Interleukin-6 up-regulates the

expression of rat luteinizing hormone receptors during granulosa cell differentiation. *Endocrinology*. 155(4), 1436-1444, 2014,4.

・横谷進

1. Tanaka T, Yokoya S, Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N. Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol*, 24(1), 15-25, 2015,1.
2. Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, Yokoya S, Chihara K, Iwamoto N, Seino Y. Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a Prospective Observational Study. *Clin Pediatr Endocrinol*, 23(3), 83-92, 2014,7.

・清水力

1. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H, Shimizu C, Atsumi T. Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma. *Int J Diabetes Clin Res*, 2, 5-11, 2015.

2. Kameda H, Miyoshi M, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 155(7), 2492-2499, 2014,7.
- 切なポイント, 第 610 回日本小児科学会東京都地方会講話会, 東京, 2014 年 6 月
2. 学会発表
- ・横谷進
1. 横谷進: 成長ホルモン治療に関するガイドライン・手引きの大
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)
1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 8. 下垂体ゴナドトロピン産生腫瘍の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

下垂体腺腫のうち、ゴナドトロピン(LH、FSH)を産生する腫瘍が該当する。また、下垂体腺腫からは、LH や FSH 以外にこれらのホルモンを構成する α -サブユニットや β -サブユニットが産生されることがある。臨床的に非機能性の腫瘍として見つかることが多いが、性ホルモン分泌亢進の症候に加えてゴナドトロピン値の高値を示すことがある。

I. 主症候

1. 小児：性ホルモン分泌亢進症候
2. 成人男性：女性化乳房
3. 成人女性：卵巣腫大

II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン（およびサブユニット）が高値を示す（FSH 高値のことが多い）。
2. 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
3. 免疫組織化学的にゴナドトロピン陽性所見を認める。

[診断基準]

確実例 I ならびに II に合致する。

なお、産生されるホルモンによって病型分類される。

III. 鑑別診断

原発性性腺機能低下に基づく反応性ゴナドトロピン分泌過剰。

資料 9. 中枢性思春期早発症の診断の手引き(平成 26 年度改訂)

I. 主症候

1. 男児の主症候

- 1) 9 歳未満で精巣、陰茎、陰嚢等の明らかな発育が起こる。
- 2) 10 歳未満で陰毛発生をみる。
- 3) 11 歳未満で腋毛、ひげの発生や声変わりをみる。

2. 女児の主症候

- 1) 7 歳 6 ヶ月未満で乳房発育がおこる。
- 2) 8 歳未満で陰毛発生、または小陰唇色素沈着等の外陰部成熟、あるいは腋毛発生がおこる。
- 3) 10 歳 6 ヶ月未満で初経をみる。

II. 副症候 発育途上で次の所見をみる (注 1)。

- 1) 身長促進現象: 身長が標準身長の 2.0SD 以上。または年間成長速度が標準値の 1.5SD 以上。
- 2) 骨成熟促進現象: 骨年齢-暦年齢 \geq 2 歳 6 ヶ月を満たす場合。
または暦年齢 5 歳未満は骨年齢/暦年齢 \geq 1.6 を満たす場合。
- 3) 骨年齢/身長年齢 \geq 1.5 を満たす場合。

III. 検査所見

下垂体性ゴナドトロピン分泌亢進と性ステロイドホルモン分泌亢進の両者が明らかに認められる (注 2)。

IV. 除外規定 (注 3)

副腎性アンドロゲン過剰分泌状態 (未治療の先天性副腎皮質過形成 (注 4)、副腎腫瘍など)、性ステロイドホルモン分泌性の性腺腫瘍、McCune-Albright 症候群、テストトキシコーシス、hCG 産生腫瘍、性ステロイドホルモン (蛋白同化ステロイドを含む) や性腺刺激ホルモン (LHRH、hCG、hMG を含む) の長期投与中 (注射、内服、外用 (注 5))、性ステロイドホルモン含有量の多い食品の大量長期摂取中などの全てを否定する。

[診断基準]

確実例

1. I の 2 項目以上と III、IV を満たすもの。
2. I の 1 項目および II の 1 項目以上と III、IV を満たすもの。

疑い例

I の年齢基準を 1 歳高くした条件で、その確実例の基準に該当するもの。なお疑い例のうちで、主症状発現以前の身長が-1SD 以下のものは、治療上は確実例と同等に扱うことができる。

[病型分類]

中枢性思春期早発症が診断されたら、脳の器質的疾患の有無を画像診断などで検査し、器質性、遺伝子異常に起因する、特発性の病型分類をする。

- (注 1) 発病初期には、必ずしもこのような所見を認めるとは限らない。
- (注 2) 各施設における思春期の正常値を基準として判定する。なお、基準値にない施設においては下記の別表 1 に示す血清ゴナドトロピン基準値を参考にする。
- (注 3) 除外規定に示すような状態や疾患が、現在は存在しないが過去に存在した場合には中枢性思春期早発症をきたしやすいので注意する。
- (注 4) 先天性副腎皮質過形成の未治療例でも、年齢によっては中枢性思春期早発症をすでに併発している場合もある。
- (注 5) 湿疹用軟膏や養毛剤等の化粧品にも性ステロイドホルモン含有のものがあるので注意する。

別表 1

男児

	前思春期		思春期	
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3	Tanner 4-5
LH前値 (mIU/ml)	0.02-0.15	0.04-0.25	0.44-1.63	1.61-3.53
LH頂値 (mIU/ml)	1.70-3.77	2.03-11.8	10.9-20.6	21.7-39.5
FSH前値 (mIU/ml)	0.38-1.11	0.01-0.25	1.73-4.27	1.21-8.22
FSH前値 (mIU/ml)	1.38-9.18	5.69-16.6	1.68-10.8	11.2-17.3
基礎値LH/FSH	0.03-0.24	0.03-0.08	0.16-0.63	0.24-0.70
頂値LH/FSH	0.28-0.55	0.26-0.99	1.4-3.4	1.3-3.3

女兒

	前思春期		思春期
	10歳未満	10歳以上	Tanner 2-3
LH前値 (mIU/ml)	0.01-0.09	0.02-0.11	0.05-2.44
LH頂値 (mIU/ml)	1.93-4.73	2.14-7.82	5.70-18.5
FSH前値 (mIU/ml)	0.54-2.47	1.16-3.64	0.92-3.29
FSH前値 (mIU/ml)	0.97-6.31	1.34-5.04	1.11-3.89
基礎値LH/FSH	0.01-0.08	0.02-0.03	0.03-0.42
頂値LH/FSH	0.09-0.25	0.15-0.41	0.74-1.4

資料 10. ゴナドトロピン分泌低下症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I. 主症候

1. 二次性徴の欠如（男子 15 歳以上、女子 13 歳以上）または二次性徴の進行停止
2. 月経異常（無月経、無排卵周期症、稀発月経など）
3. 性欲低下、勃起障害
4. 陰毛・腋毛の脱落、性器萎縮、乳房萎縮
5. 小陰茎、停留精巣、尿道下裂、類宦官体型、無嗅症（Kallmann 症候群）を伴うことがある。

II. 検査所見

1. 血中ゴナドトロピン（LH、FSH）は高値ではない。
2. ゴナドトロピン分泌刺激試験（LHRH、clomiphene、estrogen 負荷など）に対して、血中ゴナドトロピンは低反応ないし無反応。但し、視床下部性ゴナドトロピン分泌低下症の場合は、GnRH(LHRH)の 1 回または連続投与で正常反応を示すことがある。
3. 血中、尿中性ステロイドホルモン(estrogen、progesterone、testosterone など) の低値
4. ゴナドトロピン負荷に対して性ホルモン分泌増加反応がある。

III. 除外規定

ゴナドトロピン分泌を低下させる薬剤投与や、高度肥満・神経性食欲不振症を除く。

[診断の基準]

確実例 I の 1 項目以上と II の全項目を満たす。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

6. TSH 分泌異常症に関する研究

研究分担者	山田正信	群馬大学大学院 医学研究科 病態制御内科学	教授
研究分担者	大月道夫	大阪大学大学院 医学研究科 内分泌・代謝内科	講師
研究分担者	清水力	北海道大学病院 検査・輸血部	部長

研究要旨：TSH 分泌異常症に関する研究として、TSH 産生腫瘍、TSH 分泌低下症について、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。また重症度分類案の提案を行った。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

TSH 産生腫瘍に関する実態調査を計画し、臨床疫学情報を用いて診断・治療ガイドラインに反映させる。下垂体手術例における中枢性 TSH 分泌不全症を検討する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

下垂体性 TSH 分泌亢進症の診断基準：参考事項として、原因による SITSH の病態を記載する。鑑別診断として、甲状腺ホルモン不応症との鑑別に TR β 遺伝子検査が役立つことを記載する。

下垂体性 TSH 分泌亢進症の重症度分類案：検査値の記載を、以下～未満に揃える。臨床症状を記載する。画像所見は、状況に依存するので、重症度の項目からは省く。

TSH 分泌低下症の診断基準：注釈を記載する。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準につ

いて平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

指定難病制度において、各対象疾患における重症度分類が必要となり、重症度分類の検討を行った。重症度分類の場合、客観性のある適切な臨床指標が求められる。しかし、患者視点からの生活上の困難さをどう反映させるかは困難な課題と考えられ、今後も継続した議論が必要である。

E. 結論

TSH 産生腫瘍、TSH 分泌低下症に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。また、重症度分類案を提案した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・山田正信

1. Ikegami K, Liao Xiao-Hui, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki-Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T. Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin. *Cell Reports*, 9(3), 801-810, 2014,11.
2. Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-Hashimoto H,

Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, Yamada M, Kitamura T. Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in mice. *Diabetologia*, 57(4), 819-831, 2014,4.

・大月道夫

1. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野悟, 大月道夫, 森井英一, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロラクチノーマ診断における TRH 負荷試験の有用性-腫瘍サイズの与える影響-, 日本内分泌学会雑誌, 90, Suppl. 25-27, 2014.

・清水力

1. Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H, Shimizu C, Atsumi T. Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma. *Int J Diabetes Clin Res*, 2, 5-11, 2015.
2. Kameda H, Miyoshi M, Shimizu C, Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T. Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male

melanocortin 2 receptor-deficient mice. *Endocrinology*, 155(7), 2492-2499, 2014,7.

2. 学会発表

・山田正信

1. 堀口和彦, 松本俊一, 中島康代, 登丸琢也, 石井角保, 小澤厚志, 渋沢信行, 佐藤哲郎, 登坂雅彦, 山田正三, 山田正信: 中枢性甲状腺機能低下症における GH 産生下垂体腺腫の影響, 第 41 回日本神経内分泌学会学術集会, 東京, 2014 年 10 月.
2. 堀口和彦: 多発性内分泌腫瘍症 1 型並びに類縁疾患の新たな知見, 第 32 回内分泌代謝学サマナーセミナー, 山梨, 2014 年 7 月.

・大月道夫

1. 大月道夫: 診断・治療に難渋した症例 セッション1 間脳・下垂体: 臨床 コメンテーター, 第 23 回臨床内分泌代謝 Update, 名古屋, 2014
2. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: Nur77 はサブクリニカルクッシング病とクッシング病における ACTH 自律産生能の違いの規定因子である, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014
3. 向井康祐, 北村哲宏, 玉田大介, 田淵優希子, 小野寺俊晴, 奥野陽亮, 福原淳範, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: プロ

ラクチノーマと非機能性下垂体腺腫による高プロラクチン血症の鑑別におけるプロラクチン基礎値の有用性, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014

4. 平井孝一, 北村哲宏, 向井康祐, 玉田大介, 田淵優希子, 大月道夫, 下村伊一郎: GHRP-2 負荷試験の視床下部-下垂体-副腎系評価の有用性の検討-インスリン低血糖負荷試験との比較-, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
5. 田淵優希子, 北村哲宏, 福原淳範, 玉田大介, 向井康祐, 押野 悟, 大月道夫, 齋藤洋一, 下村伊一郎: クッシング病とサブクリニカルクッシング病における ACTH 関連遺伝子発現の検討, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
6. 小幡佳也, 中田信輔, 黒田陽平, 木村武量, 坂本扶美枝, 平田 歩, 小澤純二, 北村哲宏, 西澤 均, 安田哲行, 大月道夫, 岩橋博見, 金藤秀明, 船橋 徹, 今川彰久, 下村伊一郎: 55 歳で診断された下垂体茎断裂症候群の一例, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014
7. 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴, 田中稔久, 武田雅俊, 大月道夫, 下村伊一郎: TSH 日内変動によるコルチゾール自律分泌能評価の有用性, 第 22 回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 東京,

2014

8. 村田雅彦, 玉田大介, 北村哲宏, 小野寺俊晴, 大月道夫, 下村伊一郎: クッシング症候群術後における甲状腺機能評価の臨床的意義, 第22回日本ステロイドホルモン学会学術集会, 東京, 2014
9. 高比康充, 奥野陽亮, 宮下和幸, 北村哲宏, 小澤純二, 安田哲行, 林裕次郎, 後藤雄子, 木内寛, 押野悟, 宮川康, 大月道夫, 齋藤洋一, 野々村祝夫, 下村伊一郎: 両側副腎摘出術を施行した難治性クッシング病の一例, 第24回臨床内分泌代謝 Update, 埼玉,

2014

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 11. 下垂体 TSH 産生腫瘍の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I 主要症候

- (1) 甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少など）を認める（注 1）。
 - (2) び慢性甲状腺腫大を認める。
 - (3) 下垂体腫瘍による症状（頭痛や視野障害）を認める。
- （注 1）中毒症状はごく軽微なものから中等症が多い。

II 検査所見

- (1) 血中甲状腺ホルモンが高値にもかかわらず血中 TSH は正常値～軽度高値を示す（Syndrome of Inappropriate Secretion of TSH）。
- (2) 画像診断で下垂体腫瘍を認める。
- (3) 摘出した下垂体腫瘍組織の免疫組織学的検索により腫瘍細胞内に TSH β ないしは TSH 染色性を認める。

III 参考事項

- (1) 血中 α サブユニット高値（注 1）あるいは α サブユニット/ TSH モル比 >1.0 （注 2）
- (2) TRH 刺激試験により血中 TSH は無～低反応を示す（頂値の TSH は前値の 2 倍以下となる）例が多い。（注 3）
- (3) 他の下垂体ホルモンの分泌異常を伴い、それぞれの過剰ホルモンによる症候を示したり、腫瘍圧排による分泌低下症状を呈することがある。
- (4) 稀であるが異所性 TSH 産生腫瘍がある。
- (5) 抗 T 4 抗体や抗 T 3 抗体、抗マウス IgG 抗体などの異種抗体、異常アルブミンなどにより甲状腺ホルモンや TSH が高値を示すことがあり注意が必要である。また、アミオダロンなどヨウ素含有する薬剤で甲状腺ホルモンが高値でも TSH が測定されることがある。

（注 1） 保険未収載。年齢性別の基準値に注意が必要である。

（注 2） 閉経後や妊娠中は除く（ゴナドトロピン高値のため）。

（注 3） 少数例では反応を認める。

IV 除外項目

甲状腺ホルモン不応症との鑑別を必要とする。甲状腺ホルモン受容体 β の遺伝子診断が役立つ。

[診断の基準]

確実例：I のいずれかと II の全てを満たす症例。

ほぼ確実例：II の(1),(2)を満たす症例。

下垂体性 TSH 分泌亢進症

<重症度分類>

以下に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とする。

軽症： 血清遊離 T4 濃度 施設基準上限～2.0ng/dL 未満
臨床症状に乏しい

重症： 血清遊離 T4 濃度 2.0ng/dL 以上
TSH 以外の下垂体ホルモン過剰あるいは低下を認める
甲状腺中毒症状（動悸、頻脈、発汗増加、体重減少など）を認める

資料 12. TSH 分泌低下症の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

I. 主症候

1. 耐寒能の低下
2. 不活発
3. 皮膚乾燥
4. 徐脈
5. 脱毛
6. 発育障害

II. 検査所見

1. 血中 TSH は高値ではない（注 1）。
2. TSH 分泌刺激試験（TRH 負荷など）に対して、血中 TSH は低反応ないし遷延反応、無反応が多い。但し、視床下部性の場合は、TRH の 1 回または連続投与で正常反応を示すことがある（注 1、2）。
3. 血中甲状腺ホルモン（free T4、free T3 など）の低値（注 3）。

III. 除外規定

TSH 分泌を低下させる薬剤投与を除く。

IV. 注意点

1. 中枢性甲状腺機能低下症の約半数では、血中 TSH は正常ないし軽度高値を示す。生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性がある。TRH 負荷前後の血中 free T3 増加率は、原発性甲状腺機能低下症を除外できれば、生物活性の乏しい TSH が分泌されている可能性の鑑別に参考になる。
2. TRH 受容体異常によって、血中 TSH の低値と分泌刺激試験での血中 TSH の低反応が認められることがある。
3. 血中 free T3 が低値、free T4 が正常の場合には、low T3 syndrome が疑われる。

[診断の基準]

確実例 I の 1 項目以上と II の 3 項目を満たす。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

7. 偶発的下垂体腫瘍に関する研究

研究分担者 有田和徳 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 脳神経外科学 教授
研究分担者 田原重志 日本医科大学大学院 医学研究科 神経病態解析学分野 講師
研究分担者 井野元智恵 東海大学医学部 基盤診療学系病理診断学 講師

研究要旨：偶発的下垂体腫瘍に関する研究として、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

偶発腫の全国調査(2003 年)から 10 年以上が経過したため、偶発性下垂体腫瘍の自然歴について後ろ向き+前向きの疫学調査を計画する。高齢者と若年者において比較し治療法へ反映させる。

(倫理面への配慮)

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

偶発的下垂体腫瘍の診断基準：定義を以下のように明確化した。慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候（視野異常、下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された CT、MRI で発見され、下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍性病変。必要な検査として画像検査の施行頻度および内分泌検査の具体的項目について注釈として記載した。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドラ

イン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

E. 結論

偶発的下垂体腫瘍に関して平成 26 年度に診断基準を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・有田和徳

1. Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, Bohara M, Arimura H, Nishijima Y, Arita K. Thyroid storm induced by TSH-secreting pituitary adenoma: a case report. *Endocrine Journal*, 61(11), 1131-1136, 2014,11.

・田原重志

1. Koketsu K, Yoshida D, Kim K, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, is a crucial angiogenic factor in pituitary adenoma. *Int J Endocrinol*, 834137, 2015,3.
2. Su Y, Ishii Y, Lin CM, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endoscopic transsphenoidal cisternostomy for nonneoplastic sellar cysts. *Biomed Res Int*, 389474, 2015,1.

3. Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endoscopic endonasal skull base surgery: advantages, limitations, and our techniques to overcome cerebrospinal fluid leakage: technical note. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 54(12), 983-990, 2014,12.
4. Matano F, Yoshida D, Ishii Y, Tahara S, Teramoto A, Morita A. Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary adenomas. *J Neurooncol*, 117(3), 485-491, 2014,5.
5. Miyano Y, Tahara S, Sakata I, Sakai T, Abe H, Kimura S, Kurotani R. Regulation of LH/FSH expression by secretoglobin 3A2 in the mouse pituitary gland. *Cell Tissue Res*, 356(1), 253-260, 2014,4.

2. 学会発表

・有田和徳

1. Habu M, Arita K, Fujio S, Tokimura H, Tominaga A, Kinoshita Y. Endocrinological function in nonfunctioning pituitary adenomas with predominantly exophytic growth. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.
2. Habu M, Oyoshi T, Hirano H, Arita K, Fujio S, Tokimura H.

Outcome of craniopharyngioma surgery in children. 16th International Endocrine Society/The Endocrine Society's 96th Annual Meeting & Expo, 2014.

・田原重志

1. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本 明, 森田明夫: 浸潤性 GH 産生下垂体腺腫の治療成績と特徴, 第 25 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 京都, 2015 年 2 月
2. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 杉山誠, 山王直子, 竹井麻生, 喜多村孝幸, 寺本 明, 森田明夫: 外側進展型の難治性 GH 産生下垂体腺腫の特徴と治療成績, 第 73 回日本脳神経外科学会学術総会, 東京, 2014 年 10 月
3. 田原重志, 瓜生康浩, 石井雄道, 服部裕次郎, 喜多村孝幸, 寺本明, 森田明夫: 内視鏡下経鼻的

下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) に対するハイビジョンエンドアームの有用性, 第 23 回脳神経外科と機器学会, 福岡, 2014 年 4 月

4. 田原重志, 石井雄道, 服部裕次郎, 瓜生康浩, 山王直子, 竹井麻生, 井野元智恵, 喜多村孝幸, 長村義之, 寺本明, 森田明夫: ACTH 産生下垂体腺腫 (ACTHoma) に対する内視鏡下経鼻的下垂体腫瘍摘出術 (eTSS) の治療成績, 第 24 回日本間脳下垂体腫瘍学会, 福岡, 2014 年 3 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 12. 偶発的下垂体腫瘍（インシデンタローマ）の診断の手引き（平成 26 年度改訂）

定義

ここでは偶発性下垂体腫瘍を以下の様に定義する。

慢性頭痛、めまい、頭部外傷、健診など下垂体腫瘍による症候（視野異常、下垂体機能低下症など）以外の理由で施行された CT、MRI で発見され、下垂体腺腫に合致する画像所見を示す腫瘍性病変。

検査

治療方針の決定のために内分泌検査（注 1）で下垂体機能異常の有無を、眼科的検査（注 2）で視機能障害の有無を調べる。

治療

I. 機能性下垂体腺腫と診断された場合は、それぞれの機能性下垂体腺腫の治療指針に従う。

II. 非機能性下垂体腺腫の場合には下記の方針とする。

A: 画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉を圧迫しており、眼科的検査で視機能障害が明らかな場合は手術療法が強く推奨される。

B: 眼科的検査で視機能障害がないが、画像診断（主に MRI）上、腫瘍が視神経・視交叉に接触あるいはこれを圧迫している場合は手術療法を考慮する（注 3）。

C: 上記 A.B 以外の場合は原則として定期的な経過観察とする。経過観察としては、当初半年毎 2 回、以後 1 年毎に MRI と血中下垂体前葉ホルモンおよびその標的ホルモン基礎値（注 4）を測定する。

（注 1） 内分泌検査はまず基礎値で評価する。採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone（男性の場合）、E2（女性の場合）を測定する。必要に応じて適切な負荷試験を行う。

（注 2） 視野検査は感度の高い静的視野検査が推奨される。

（注 3） 年齢、合併症、全身状態などに配慮し、十分なインフォームドコンセントを行った上で、患者が手術を希望する場合に手術を実施する。
手術療法を選択しない場合には経過観察とする。

（注 4） 採血は早朝空腹時に行い、血中の GH, IGF-1, PRL, TSH, FT4, ACTH, コルチゾール, LH, FSH, Testosterone（男性の場合）、E2（女性の場合）を測定する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患対策研究事業））
平成 26 年度 分担研究報告書

8. 自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究

研究分担者 高橋裕 神戸大学大学院 医学研究科 糖尿病内分泌内科学 講師
研究分担者 梶村益久 名古屋大学大学院 医学系研究科 糖尿病・内分泌内科 講師
研究代表者 島津章 京都医療センター 臨床研究センター長

研究要旨：自己免疫性視床下部下垂体炎に関する研究として、これまでの診断の問題点を挙げ、より早期の発見と確実な診断を可能とする診断基準への改訂作業を行った。その結果、平成 26 年度改訂の診断の手引きを公表した。

A. 研究目的

エビデンスに基づいた診療ガイドラインを策定するにあたり、これまでの診断基準を見直し、科学的根拠を集積・分析してその改訂作業を行うこととした。

B. 研究方法

リンパ球性下垂体炎の診断マーカーの確立をすすめるとともに、マーカーによるリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断法を提示する。

（倫理面への配慮）

研究対象者に対する調査などの研究実施に際しては、いずれも各研究機関に設置された倫理審査委員会の承認の下に行われる。その上で対象者に対してインフォームドコンセントを十分に行い、対象者から文書同意を得て、倫理審査委員会の規約を遵守し実施する。

C. 研究結果

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断基

準：視床下部下垂体炎の考え方を前書きに明確に記載した。近年注目を浴びている IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体炎および免疫チェックポイント阻害剤などによる薬剤性下垂体炎についても言及した。確定診断には下垂体生検による病理組織診断が必要である。IgG4 関連漏斗下垂体炎に関する診断基準案を策定した。

D. 考察

これまで間脳下垂体機能障害に関する調査研究班により策定されてきた診断と治療の手引きを基盤として、疾患概念の変遷や新たに見いだされた病態、より精緻な検査法の導入等を考慮し、専門医の意見を統合する形で、日常診療に資する診断基準について平成 26 年度改訂を行った。今回の改訂は主に専門医の意見・コンセンサスをまとめる形で行われた。間脳下垂体機能障害は希少疾患によるものが多く、診療ガイドライン設定に必要なエビデンスの集積が十分でない。そのため、継続した各疾患の診療実

態調査・疾患レジストリーを用いた科学的根拠の構築が求められる。

E. 結論

自己免疫性視床下部下垂体炎に関して平成26年度に診断基準を改訂した。

F. 研究発表

1. 論文発表

・高橋裕

1. Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka-Takeno R, Takahashi Y. Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism. *Pediatr Endocrinol Rev*, 12(3), 290-293, 2015,3.
2. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Yamamoto M, Matsumoto R, Hidaka-Takeno R, Okimura Y, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Toji K, Takahashi Y. Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 99(9), E1744-1749, 2014,10.
3. Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Mori M, Hamada Y, Nishida M, Minami Y, Haraguchi R, Takahashi Y, Kitazawa S. Diabetic Osteopenia by Decreased β -Catenin Signaling Is Partly Induced by Epigenetic Derepression of sFRP-4 Gene.

PLoS One, 9(7), e102797, 2014,7.

4. Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, Takahashi Y. A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome. *Endocrine J*, 61(6), 641-644, 2014.
5. S
6. Takahashi Y. Clinical neuroendocrinology; Autoimmune hypophysitis: new developments. *Handbook of Clinical Neurology*, 124, 417-422, 2014.
7. 高橋裕: 内分泌疾患と CKD GH/PRL, ホルモンと臨床, 61, 35-39, 2014.
8. 高橋裕: 内分泌疾患診療における負荷試験: その目的, 実施から評価まで 成人成長ホルモン分泌不全症, 内分泌・糖尿病・代謝内科, 39, 282-285, 2014.

・梶村益久

1. Kiyota A, Iwama S, Sugimura Y, Takeuchi S, Takagi H, Iwata N, Nakashima K, Suzuki H, Nishioka T, Kato T, Enomoto A, Arima H, Kaibuchi K, Oiso Y. Identification of the novel autoantigen candidate Rab GDP

dissociation inhibitor alpha in isolated adrenocorticotropin deficiency. *Endocr J*, 62, 153-160, 2015,2.

2. Takagi H, Sugimura Y, Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, Ogawa K, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A, Suga H, Goto M, Banno R, Arima H, Oiso Y. Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis. *Kidney Int*, 86, 954-964, 2014,11.

・島津章

1. Ueda Y, Tagami T, Tamanaha T, Kakita M, Tanase-Nakao K, Namba K, Usui T, Naruse M, Shimatsu A. family of RTH β with p.R316C mutation presenting occasional syndrome of inappropriate secretion of TSH. *Endocrine Journal*, 62(3), 251-260, 2015,3.
2. Iwata T, Tamanaha T, Koezuka R, Tochiya M, Makino H, Kishimoto I, Mizusawa N, Ono S, Inoshita N, Yamada S, Shimatsu A, Yoshimoto K. Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex-related pituitary adenoma. *European Journal of Endocrinology*, 172(1), K5-K10, 2015,1.
3. 島津章, 服部尚樹: トピックス「マクロプロラクチン血症の病態」, 最新医学, 69(6), 1207-1215,

2014年6月.

2. 学会発表

・高橋裕

1. 高橋裕: 下垂体機能低下症を呈する新たな疾患概念-「抗PIT-1抗体症候群」の発見とその発症機序の解明(ランチョンセミナー), 第15回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会, 2014.
2. 高橋裕, 坂東弘教, 山本雅昭, 福岡秀規, 井口元三: 多腺性自己免疫症候群に伴う下垂体炎と抗PIT-1抗体症候群のトピックス, 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡, 2014.
3. 高橋裕: 新たな自己抗体病の発見「抗PIT-1抗体症候群」, 第57回日本臨床検査医学会近畿支部総会, 京都, 2014.
4. 高橋裕: The Year 神経内分泌臨床編, 第41回日本神経内分泌学会学術集会, 2014.
5. Iguchi G, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Fukuoka H, Takahashi Y. A case of androgen- and fibroblast growth factor 23-producing ovarian tumor. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
6. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Takahashi Y. The characteristics

- of IgG4-related hypophysitis; a comparison with autoimmune hypophysitis. The 96th Annual Meeting of the Endocrine Society, 2014.
7. Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa Hi, Takahashi M, Tojo K, Takahashi Y. The pathogenesis of anti-PIT-1 antibody syndrome—the involvement of PIT-1- reactive cytotoxic T lymphocytes. The 7th international congress of the GRS and the IGF society, 2014.
- ・梶村益久
1. 梶村益久、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
 2. 高木博史、梶村益久、鈴木陽之、泉田久和、藤沢治樹、中島孝太郎、小川晃一郎、竹内誠治、落合啓史、岩間信太郎、須賀英隆、土井由紀子、川ノ口潤、竹内英之、水野哲也、有馬寛、錫村明生、大磯ユタカ: 慢性低ナトリウム環境において、ミクログリアは過剰な活性化へとプライムされ、浸透圧性脱髄症候群の病態形成に関与する, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
 3. 岩間信太郎、Patrizio Caturegli、梶村益久、大磯ユタカ: 抗腫瘍免疫療法薬イピリムマブによる
- 二次性下垂体炎の発症機序の解明, 第 87 回日本内分泌学会学術総会, 2014 年
4. Hisakazu Izumida, Yoshihisa Sugimura, Hiroshi Takagi, Haruki Fujisawa, Kohtarō Nakashima, Seiji Takeuchi, Hiroshi Ochiai, Namba, Shintaro Iwama, and Yutaka Oiso. Analysis of cell death in dentate gyrus of rat model of hyponatremia accompanied by adrenal insufficiency. 第 37 回日本神経科学大会, 2014
 5. 梶村益久、岩間信太郎、大磯ユタカ: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の新規診断マーカー 抗ラブフィリン 3a 抗体, 第 24 回臨床内分泌代謝 Update シンポジウム, 2014 年
- ・島津章
1. 山上啓子、関香織、埴岡裕介、中村遼太、中村友之、吉田陽子、薬師寺洋介、細井雅之、金本巨哲、島津章、服部尚樹: TSH 異常高値を認めたマクロ TSH 血症の一例, 第 24 回臨床内分泌代謝 update, 埼玉, 2014 年 11 月.
 2. Hattori N, Ishihara T, Shimatsu A. Macro-TSH in patients with latent hypothyroidism. ICE/ENDO 2014, Chicago, 2014,6..
 3. 服部尚樹、石原隆、合阪幸三、島津章: マクロプロラクチン血症とマクロ TSH 血症の頻度と病態 シンポジウム 22: 下垂体と自

已免疫, 第 87 回日本内分泌学会
学術総会, 福岡, 2014 年 4 月.

4. 肥塚直美, 島津章, 大磯ユタカ:
間脳下垂体疾患診療 Update: GH
分泌異常症を中心に クリニカ
ルアワー5: 厚生労働省 難治性
疾患克服研究事業 各研究班報
告, 第 87 回日本内分泌学会学術
総会, 福岡, 2014 年 4 月.
5. 服部尚樹, 才木康彦, 石原隆,
島津章: マクロ TSH 血症の検討,
第 87 回日本内分泌学会学術総
会, 福岡, 2014 年 4 月.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定も含む)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

資料 13. 自己免疫性視床下部下垂体炎の診断の手引き (平成 26 年度改訂)

原因が明らかでない下垂体機能障害の 1 つに、視床下部下垂体炎がある。他の自己免疫疾患を合併する例や種々の自己抗体の陽性例があること、下垂体へのリンパ球浸潤がみられることから、自己免疫機序の関与が推測されている。主な病変の部位、病理組織所見によって下記のように分類されているが、非典型例も多く発症機序は一様でない可能性がある。一般に臨床的には主な病変部位による分類が多く用いられている。最近、IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体病変、イピリムマブ(抗ヒト抗 cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) 抗体)による薬剤誘発性下垂体炎などが報告され、その病態、発症機序が注目される。

1) 主たる病変部位による分類

1. リンパ球性下垂体前葉炎
2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎
3. リンパ球性汎下垂体炎

2) 病理組織所見による分類

1. リンパ球性下垂体炎
2. 肉芽腫性下垂体炎
3. 黄色性下垂体炎
4. 壊死性下垂体炎

3) 鑑別を要する疾患

自己免疫性視床下部下垂体炎の診断は基本的に除外診断による。したがって類似の所見を示す下記の疾患の鑑別が重要である。下記のように胚細胞腫などの局所病変やサルコイドーシスなどの全身性疾患に伴う二次性下垂体病変(二次性下垂体炎)がある。特に経過観察においては胚細胞腫などの腫瘍性疾患に注意が必要である。全身性疾患についてはそれぞれの疾患マーカーや他臓器病変の検索を行って診断を進めるが、局所病変の鑑別、治療方針決定のためには積極的に下垂体生検について検討する。下垂体生検は可能であればステロイド投与前に行い、適切な生検部位の選択が必要である。

局所疾患による下垂体病変

- ① 胚細胞腫
- ② ラトケ嚢胞
- ③ 頭蓋咽頭腫
- ④ 下垂体腺腫

- ⑤ 副鼻腔炎，海綿静脈洞炎など下垂体周囲組織からの慢性炎症の波及(傍鞍部非特異的慢性炎症)

全身性疾患による下垂体病変

- ① サルコイドーシス
- ② 多発血管炎性肉芽腫症
- ③ ランゲルハンス細胞組織球症
- ④ 梅毒
- ⑤ 結核
- ⑥ 真菌感染症
- ⑦ IgG4 関連疾患

1. リンパ球性下垂体前葉炎(典型例)の診断

I. 主症候

1. 頭痛、視野障害、乳汁分泌などの下垂体腫瘍に類似の症候
2. 疲労感、無月経などの下垂体機能低下症に類似の症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 画像検査で下垂体の対称性腫大を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。まれに嚢胞性もある。
3. 下垂体の生検で、前葉に下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤を認める（注1）。

III. 参考所見

1. 女性でしかも妊娠末期、産褥期の発症が多い。
2. プロラクチンの上昇が1/3の症例に認められる。
3. 他の自己免疫疾患（慢性甲状腺炎など）の合併例が比較的多い。
4. 抗下垂体抗体を認める例がある。
5. 長期経過例ではトルコ鞍空洞症（empty sella）を示すことがある。

[診断基準]

確実例 I と II を満たすもの。

疑い例 I と II の 1、2 を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

(注1) 下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

2. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎（典型例）の診断

I. 主症候

頻尿、多飲、口渇などの尿崩症に特有な症候。

II. 検査・病理所見

1. 中枢性尿崩症に合致する検査所見。
2. 画像検査で、下垂体茎の限局的肥厚、または下垂体神経葉の腫大。造影剤による強い造影増強効果。
3. 下垂体または下垂体茎生検で、リンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症像。

III. 参考所見

1. 下垂体前葉機能は保たれることが多い。
2. 画像検査の異常は自然経過で消退することが多い。

[診断基準]

確実例 I と II を満たすもの。

疑い例 I と II の 1、2 を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

3. リンパ球性汎下垂体炎の診断

I. 主症候

1. 下垂体腫瘍および下垂体機能低下症に類似の症候
2. 尿崩症に特有な症候

II. 検査・病理所見

1. 血中下垂体前葉ホルモンの1ないし複数の基礎値または分泌刺激試験における反応性が低い。
2. 中枢性尿崩症に合致する検査所見（仮面尿崩症の場合がある）
3. 画像検査で下垂体の腫大と下垂体茎の肥厚を認める。造影剤により強い造影増強効果を認める。
4. 下垂体または下垂体茎の生検で、下垂体細胞の破壊像、線維化およびリンパ球を中心とした細胞浸潤、慢性炎症を認める（注1）。

III. 参考所見

1. 高プロラクチン血症を認めることがある。
2. 視床下部性と下垂体性の下垂体機能低下症が混在する場合がある。

[診断基準]

確実例 I と II を満たすもの。

疑い例 I と II の 1、2 を満たすもの。

疑い例では、経過中常に前述の鑑別を要する疾患を念頭に置く。

(注1) 下垂体生検で肉芽腫病変や泡沫化組織球の細胞浸潤を認める場合は、肉芽腫性下垂体炎、黄色腫性下垂体炎と呼称される。

(参考) IgG4 関連漏斗下垂体炎 (IgG4 関連下垂体炎)

次のような所見を示す症例においては、IgG4 関連疾患に伴う漏斗下垂体炎を疑う。

1. IgG4 関連疾患、あるいは多巣性繊維硬化症 (Multifocal Fibrosclerosis) を伴い、視床下部下垂体病変が疑わしい例
2. 下垂体・下垂体茎の生検で、炎症性偽腫瘍の病理組織像および多くの IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認める例

これまでの報告では、中高年の男性に多く、下垂体前葉機能低下と尿崩症、下垂体・下垂体茎腫大を認め、ステロイドによく反応する。ステロイド補充前に血清 IgG および IgG4 濃度を測定することが望ましい。また IgG4 関連漏斗下垂体炎の経過中に他臓器の病変が出現することがあるので注意が必要である。

診断基準案

- 1) MRI において下垂体腫大あるいは茎肥厚を認める
- 2) 下垂体生検組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める(注 1)
- 3) 他臓器病変組織において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める(注 2)
- 4) 血清 IgG4 濃度の増加を認める(注 3)

確実例：1)、2) または 3)、4) のすべてを満たすもの
(ステロイド投与後では 4) を満たさないことがある)

疑い例：1)、4) を満たすもの

注 1) リンパ球・形質細胞浸潤、IgG4 陽性細胞 ≥ 10 cells/HPF、IgG4+細胞/IgG+細胞比 >40%を目安とする。

注 2) 後腹膜線維症、間質性肺炎、自己免疫性膵炎、涙腺唾液腺炎などの臓器病変が多く認められる。

注 3) 135mg/dl 以上、補充量のステロイド投与でも低下することがあり投与前に測定することが望ましい。血清 IgE 濃度が増加することがある。

附記：下垂体腺腫、ラトケ嚢胞、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、多発血管炎性肉芽腫症などで二次性に IgG4 陽性細胞浸潤が認められることがあり鑑別が必要である。

III. 研究成果の刊行に関する一覧表（平成 26 年度）

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
<u>有馬寛</u>	中枢性尿崩症の診断と治療は？	成瀬光栄	内分泌代謝疾患クリニックエッセション	診断と治療社	日本	2014.12	27
<u>有馬寛</u>	中枢性尿崩症 SIADH		内科外来基本 Navi	中外医学社	日本	2015.1	123,124
<u>大月道夫</u>	どのような場合に Carney complex を考慮すべき？ Chapter 4 副腎	成瀬光栄	内分泌代謝疾患クリニックエッセション 100	診断と治療社	日本	2014	112-113
<u>田原重志</u>	2 編 主な疾患治療薬、4 章 内分泌疾患 3.下垂体前葉機能低下症		スポーツにおける薬物治療-処方と服薬指導-	オーム社	日本	2014.12	103-111
<u>井口元三、高橋裕</u>	下垂体前葉機能低下症		内科外来基本処方 Navi	中外医学社		2014	121
<u>福岡秀規、高橋裕</u>	プロラクチノーマ		内科外来基本処方 Navi	中外医学社		2014	122
<u>高橋裕</u>	先端巨大症		内科外来基本処方 Navi	中外医学社		2014	120
<u>高橋裕</u>	先端巨大症の	成瀬光	内分泌代	診断		2014	2-3

	診断基準のポイントは？	栄	謝クリニカルクエスチョン	と治療社			
	先端巨大症の薬物療法を具体的に教えてください	成瀬光栄	内分泌代謝クリニカルクエスチョン	診断と治療社		2014	4-5
福岡秀規、 <u>高橋裕</u>	クッシング病と偽性、異所性ACTH症候群の鑑別診断法は？	成瀬光栄	内分泌代謝クリニカルクエスチョン	診断と治療社		2014	6-7
福岡秀規、 <u>高橋裕</u>	高プロラクチン血症の鑑別診断法は？	成瀬光栄	内分泌代謝クリニカルクエスチョン	診断と治療社		2014	12-14
井口元三、 <u>高橋裕</u>	リンパ球性下垂体炎の病型と治療は？	成瀬光栄	内分泌代謝クリニカルクエスチョン	診断と治療社		2014	25-27
<u>高橋裕</u>	成人成長ホルモン分泌不全症の診断と治療は？	成瀬光栄	内分泌代謝クリニカルクエスチョン	診断と治療社		2014	22-24
<u>高橋裕</u>	新規のアディポサイトカイン ケマリン		最新肥満症学	日本臨床		2014	160-163
<u>島津章</u>	先端巨大症	山口徹, 北原光夫	今日の治療指針 2015年度版-私はこう治療している	医学書院	日本	2015.1	741
<u>島津章</u>	成長ホルモン(GH)	三橋知明, 和田攻, 矢崎	臨床検査ガイド 2015年改	文光堂	日本	2015.3	351-352

		義雄, 小池和彦, 小室一成	訂版 これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた				
島津章	先端巨大症	金澤 一郎, 永井良三	今日の診断指針第7版	医学書院	日本	2015.3	1192-1194
次田誠、岩崎泰正	低ナトリウム血症の鑑別診断における検査手順と治療は？	成瀬 光栄	内分泌代謝疾患クリニックエッセイ 100	診断と治療社	日本	2014.12	
次田誠、岩崎泰正	SIADH の病態と、水制限が有効な理由は？	成瀬 光栄	内分泌代謝疾患クリニックエッセイ 100	診断と治療社	日本	2014.12	

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Azuma Y, Hagiwara D, Lu W, Morishita Y, Suga H, Goto M, Banno R, <u>Sugimura Y</u> , Oyadomari S, Mori K, Shiota A, Asai N, Takahashi M, Oiso Y,	Activating Transcription Factor 6a Is Required for the Vasopressin Neuron System to Maintain Water Balance under Dehydration in Male Mice.	Endocrinology	155 (12)	4905-4914	2014,12

<u>Arima H.</u>					
Kataoka Y, Nishida S, Hirakawa A, Oiso Y, <u>Arima H</u>	Comparison of incidence of hyponatremia between intranasal and oral desmopressin in patients with central diabetes insipidus.	Endocr J	62(2)	195-200	2015,2
<u>有馬寛</u>	内分泌疾患：診断と治療の進歩 下垂体後葉－低 Na血症のアプローチ	日本内科学会雑誌	103(4)	849-854	2014.4
片岡祐子、 <u>有馬寛</u> 、西田佐知、岩下由佳、山内雄一郎、細川香里、大磯ユタカ	DDAVP 経鼻製剤から経口製剤へ変更した中枢性尿崩症 8 例の検討	第 23 回臨床内分泌代謝 Update Proceeding 日本内分泌学会雑誌	90	24-28	2014.9
<u>有馬寛</u>	視床下部下垂体疾患尿崩症	別冊 日本臨床神経症候群（第 2 版） －その他の神経疾患を含めて－	30	203-206	2014.11
Takagi H, <u>Sugimura Y</u> , Suzuki H, Iwama S, Izumida H, Fujisawa H, Ogawa K, Nakashima K, Ochiai H, Takeuchi S, Kiyota A,	Minocycline prevents osmotic demyelination associated with aquaresis.	Kidney Int	86	954-964	2014,11

Suga H, Goto M, Banno R, <u>Arima H</u> , Oiso Y.					
Kiyota A, Iwama S, <u>Sugimura Y</u> , Takeuchi S, Takagi H, Iwata N, Nakashima K, Suzuki H, Nishioka T, Kato T, Enomoto A, <u>Arima H</u> , Kaibuchi K, Oiso Y.	Identification of the novel autoantigen candidate Rab GDP dissociation inhibitor alpha in isolated adrenocorticotropin deficiency.	Endocr J	62	153-160	2015,2
日本小児科学会移行期の患者に関するワーキンググループ, <u>横谷進</u> , 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅南砂, 八尾厚史.	小児期発表患者を有する患者の移行期医療に関する提言	日本小児科学会雑誌	118(1)	98-106	2014
Tanaka T, Hasegawa T, Ozono K, Tanaka H, Kanzaki S, <u>Yokoya S</u> ,	Growth Hormone Treatment on Quality of Life in Japanese Children with Growth Hormone Deficiency: An Analysis from a	Clin Pediatr Endocrinol	23(3)	83-92	2014,7

Chihara K, Iwamoto N, Seino Y.	Prospective Observational Study.				
Tanaka T, <u>Yokoya S</u> , Seino Y, Tada H, Mishina J, Sato T, Hiro S, Ohki N	Onset of puberty and near adult height in short children born small for gestational age and treated with GH: Interim analysis of up to 10 years of treatment in Japan.	Clin Pediatr Endocrinol	24(1)	15-25	2015,1
Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, <u>Yanase T</u> , Takayanagi R.	Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome: a high prevalence of extra- adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors.	Endocrine J	61(12)	1205- 1212	2014,12
Imai F, Kishi H, Nakao K, Nishimura T, <u>Minegishi T</u> .	Interleukin-6 up- regulates the expression of rat luteinizing hormone receptors during granulosa cell differentiation.	Endocrinology	155(4)	1436- 1444	2014,4
Iwamune M, Nakamura K, Kitahara Y, <u>Minegishi T</u> .	MicroRNA-376a regulates 78- kilodalton glucose- regulated protein expression in rat granulosa cells.	PLoS One	9(10)	e108997	2014,10
Sadakata H, Shinozaki H,	Case of radioactive iodine exposure	J Obstet Gynaecol Res.	40(12)	2201- 2203	2014,10

Higuchi T, <u>Minegishi T.</u>	during pregnancy.				
Fujio S, Ashari, Habu M, Yamahata H, Moinuddin FM, Bohara M, Bohara M, Arimura H, Nishijima Y, <u>Arita K</u>	Thyroid storm induced by TSH- secreting pituitary adenoma: a case report	Endocrine Journal	61(11)	1131- 1136	2014,11
Goto Y, Kinoshita M, Oshino S, Arita H, Kitamura T, <u>Otsuki M,</u> Shimomura I, Yoshimine T, Saitoh Y	Gsp mutation in acromegaly and its influence on TRH- induced paradoxical GH response.	Clin Endocrinol (Oxf)	80(5)	714-719	2014,5
Tamada D, Kitamura T, Onodera T, Tabuchi Y, Fukuhara A, Oshino S, Saitoh Y, Hamasaki T, <u>Otsuki M,</u> Shimomura I	Rapid decline in bone turnover markers but not bone mineral density in acromegalic patients after transsphenoidal surgery.	Endocr J	61(3)	231-237	2014,5
Kitamura T, <u>Otsuki M,</u> Tamada D, Tabuchi Y, Mukai K,	Serum albumin- adjusted glycated albumin is an adequate indicator of glycemic control in	Clin Biochem.	47(18)	279-282	2014,12

Morita S, Kasayama S, Bando Y, Shimomura I, Koga M	patients with Cushing's syndrome.				
Tamada D, <u>Otsuki M</u> , Kitamura T, Oshino S, Saitoh Y, Shimomura I, Koga M	Effects of growth hormone excess on glycated albumin concentrations: Analysis in acromegalic patients.	Clin Chim Acta.	2;440	93-96	2015,2
向井康祐, 北 村哲宏, 玉田 大介, 田淵優 希子, 小野寺 俊晴, 奥野陽 亮, 福原淳 範, 押野悟, <u>大月道夫</u> , 森 井英一, 齋藤 洋一, 下村伊 一郎	プロラクチノーマ診 断における TRH 負 荷試験の有用性-腫瘍 サイズの与える影響-	日本内分泌学会 雑誌	90	Suppl. 25-27	2014
Ishii Y, <u>Tahara S</u> , Teramoto A, Morita A.	Endoscopic endonasal skull base surgery: advantages, limitations, and our techniques to overcome cerebrospinal fluid leakage: technical note.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54(12)	983-990	2014,12
Matano F, Yoshida D, Ishii Y, <u>Tahara S</u> ,	Endocan, a new invasion and angiogenesis marker of pituitary	J Neurooncol.	117(3)	485-491	2014,5

Teramoto A, Morita A.	adenomas.				
Miyano Y, <u>Tahara S</u> , Sakata I, Sakai T, Abe H, Kimura S, Kurotani R.	Regulation of LH/FSH expression by secretoglobin 3A2 in the mouse pituitary gland.	Cell Tissue Res.	356(1)	253-260	2014,4
Su Y, Ishii Y, Lin CM, <u>Tahara S</u> , Teramoto A, Morita A.	Endoscopic transsphenoidal cisternostomy for nonneoplastic sellar cysts.	Biomed Res Int.	389474		2015,1
Koketsu K, Yoshida D, Kim K, Ishii Y, <u>Tahara S</u> , Teramoto A, Morita A.	Gremlin, a bone morphogenetic protein antagonist, is a crucial angiogenic factor in pituitary adenoma.	Int J Endocrinol.	834137		2015,3
Kameda H, Miyoshi M, <u>Shimizu C</u> , Nagai S, Nakamura A, Kondo T, Chida D, Atsumi T	Expression and regulation of neuromedin B in pituitary corticotrophs of male melanocortin 2 receptor-deficient mice	Endocrinology	155(7)	2492- 2499	2014,7
Miya A, Nakamura A, Miyoshi H, Kameda H, Nomoto H, Nagai S, Omori Y, Hatanaka KC, Kobayashi H,	Glucose Tolerance is Improved Following Surgery for Silent Somatotroph Adenoma	Int J Diabetes Clin Res	2	5-11	2015

<u>Shimizu C,</u> Atsumi T					
Yamamoto M, Iguchi G, Bando H, Fukuoka H, Suda K, Takahashi M, Nishizawa H, Matsumoto R, Tojo K, Mokubo A, Ogata T, <u>Takahashi Y.</u>	A missense single-nucleotide polymorphism in the sialic acid acetyl esterase gene is associated with anti-PIT-1 antibody syndrome.	Endocrine J	61(6)	641-644	2014
Bando H, Iguchi G, Fukuoka H, Yamamoto M, Matsumoto R, Hidaka- Takeno R, Okimura Y, Matsumoto R, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Toji K, <u>Takahashi Y.</u>	Involvement of PIT-1-reactive cytotoxic T lymphocytes in anti-PIT-1 antibody syndrome.	J Clin Endocrinol Metab.	99(9)	E1744- 1749	2014,10
Fukuoka H, Takeuchi T, Matsumoto R, Bando H, Suda K, Nishizawa H, Takahashi M, Hirota Y,	D-dimer as a significant marker of DVT in Patients with Subclinical or Overt Cushing's Syndrome.	Endocrine J	61(10)	1003- 1010	2014

Iguchi G, <u>Takahashi Y.</u>					
Mori K, Kitazawa R, Kondo T, Mori M, Hamada Y, Nishida M, Minami Y, Haraguchi R, <u>Takahashi Y.</u> Kitazawa S.	Diabetic Osteopenia by Decreased β - Catenin Signaling Is Partly Induced by Epigenetic Derepression of sFRP-4 Gene.	PLoS One	9(7)	e102797	2014,7
Matsumoto R, Fukuoka H, Iguchi G, Nishizawa H, Bando H, Suda K, Takahashi M, <u>Takahashi Y.</u>	Long-term effects of growth hormone replacement therapy on liver function in adult patients with growth hormone deficiency.	Growth Horm IGF Res.	24(5)	174-179	2014,10
Fukuoka H, <u>Takahashi Y.</u>	The role of genetic and epigenetic changes in pituitary tumorigenesis.	Neurol Med Chir (Tokyo).	54(12)	943-957	2014,12
Bando H, Iguchi G, Yamamoto M, Hidaka- Takeno R, <u>Takahashi Y.</u>	Anti-PIT-1 antibody syndrome; a novel clinical entity leading to hypopituitarism.	Pediatr Endocrinol Rev	12(3)	290-293	2015,3
Suda K, Fukuoka H, Iguchi G, Hirota Y, Nishizawa H, Bando H,	The prevalence of acromegaly in hospitalized patients with type 2 diabetes.	Endocrine J.	62(1)	53-59	2015,1

Matsumoto R, Takahashi M, Sakaguchi K, Takahashi Y.					
<u>Takahashi Y</u>	Clinical neuroendocrinology; Autoimmune hypophysitis: new developments.	Handbook of Clinical Neurology	124	417-422	2014
Yamamoto M, Fukuoka H, Iguchi G, Matsumoto R, Takahashi M, Nishizawa H, Suda K, Bando H, <u>Takahashi Y.</u>	The prevalence and associated factors of colorectal neoplasms in acromegaly: a single center based study.	Pituitary.	18(3)	343-351	2015,1
高橋裕	内分泌疾患 診断と治療の進歩：先端巨大症（総説）	日本内科学会雑誌	103 巻	825-831	2014
高橋裕	成人 GH 分泌不全症の新たな合併症：NAFLD/NASH	成長・代謝	5	1-4	2014
高橋裕	加齢と GH/IGF-I（総説）	最新医学	69 巻	19-23	2014
高橋裕	内分泌疾患と CKD GH/PRL	ホルモンと臨床	61	35-39	2014
高橋裕	内分泌疾患診療における負荷試験：その目的，実施から評価まで 成人成長ホルモン分泌不全症	内分泌・糖尿病・代謝内科	39	282-285	2014
Muraoka T, <u>Hizuka N,</u> Fukuda I,	Mechanism of repression of 11 β - hydroxysteroid	Endocr J	61	675-82	2014,7

Ishikawa Y, Ichihara A	dehydrogenase type 1 by growth hormone in 3T3-L1 adipocytes.				
Fukuda I, <u>Hizuka N</u> , Muraoka T, Ichihara A	Adult Growth Hormone Deficiency: Current Concepts.	Neurol Med Chir (Tokyo)	54	599-605	2014,7
藏城雅文, 畑 山美樹, 岡崎 博一, 庄司拓 仁, 小山英 則, 山本徹 也, 森脇優 司, <u>片上秀 喜</u> , 難波光義	気管支カルチノイド による周期性クッシ ング症候群の1例	ACTH RELATED PEPTIDES	25	91-93	2014
<u>片上秀喜</u> , 沖 隆, 山田正三	クッシング病診断の 国際標準化に向け て: 東アジア主要施 設での現況調査	ACTH RELATED PEPTIDES	25	110-113	2014
Ueda Y, Tagami T, Tamanaha T, Kakita M, Tanase-Nakao K, Namba K, Usui T, Naruse M, <u>Shimatsu A.</u>	Family of RTH β with p.R316C mutation presenting occasional syndrome of inappropriate secretion of TSH.	Endocrine Journal	62(3)	251-260	2015,3
Iwata T, Tamanaha T, Koezuka R, Tochiya M, Makino H, Kishimoto I, Mizusawa N, Ono S,	Germline deletion and a somatic mutation of the PRKAR1A gene in a Carney complex- related pituitary adenoma	European Journal of Endocrinology	172(1)	K5-K10	2015,1

Inoshita N, Yamada S, Shimatsu A, Yoshimoto K.					
桑原智子, 島津章	6) 先端巨大症. (3) 内分泌性高血圧, 6. 二次性高血圧「最新臨床高血圧学—高血圧治療の最前線—」	日本臨牀	72 卷増刊号 6	536-539	2014.8
島津章	先端巨大症. 特集「内分泌マスタークリニシャン: 患者への説明のこつ	ホルモンと臨床	62(8)	595-600	2014.8
島津章, 服部尚樹	トピックス「マクロプロラクチン血症の病態」	最新医学	69(6)	1207-1215	2014.6
Ikegami K, Liao Xiao- Hui, Hoshino Y, Ono H, Ota W, Ito Y, Nishiwaki- Ohkawa T, Sato C, Kitajima K, Iigo M, Shigeyoshi Y, Yamada M, Murata Y, Refetoff S, Yoshimura T.	Tissue-specific post-translational modification allows functional targeting of thyrotropin	Cell Reports.	9(3)	801-810	2014,11
Sasaki T, Kikuchi O, Shimpuku M, Susanti VY, Yokota-	Hypothalamic SIRT1 prevents age-associated weight gain by improving leptin sensitivity in	Diabetologia	57(4)	819-831	2014,4

Hashimoto H, Taguchi R, Shibusawa N, Sato T, Tang L, Amano K, Kitazumi T, Kuroko M, Fujita Y, Maruyama J, Lee YS, Kobayashi M, Nakagawa T, Minokoshi Y, Harada A, <u>Yamada M</u> , Kitamura T.	mice.				
<u>沖隆</u>	【内分泌疾患診療における負荷試験:その目的、実施から評価まで】 ACTH 依存性および非依存性高コルチゾール血症	内分泌・糖尿病・代謝内科	39 巻 4 号	286-290	2014 年 10 月
<u>Oki Y</u>	Medical management of functioning pituitary adenoma: an update.	Neurologia medico-chirurgica	54(suppl 3)	958-965	2014
<u>沖隆</u>	【神経症候群(第 2 版)-その他の神経疾患を含めて-】 内科疾患にみられる神経障害(疾患) 内分泌疾患、糖尿病、視床下部・下垂体疾患 下垂体機能低下症.	日本臨床	別冊	183-187	2014
<u>沖隆</u>	HPA 系診断における、ACTH・コルチ	ACTH RELATED	25	34-35	2014

	ゾール測定の留意点.	PEPTIDES			
Tsukamoto-Yamauchi N, Terasaka T, <u>Iwasaki Y</u> , Otsuka F.	Interaction of pituitary hormones and expression of clock genes modulated by bone morphogenetic protein-4 and melatonin.	Biochem Biophys Res Commun	459(1)	172-177	2015,3
Kitazoe N, Inoue S, Izumoto Y, Kumagai N, <u>Iwasaki Y</u>	The Autism-Spectrum Quotient in university students: pattern of changes in its scores and associated factors.	Asia Pac Psychiatry	7(1)	105-112	2015,3
Uruno A, Saito-Hakoda A, Yokoyama A, Kogure N, Matsuda K, Parvin R, Shimizu K, Sato I, Kudo M, Yoshikawa T, Kagechika H, <u>Iwasaki Y</u> , Ito S, Sugawara A	Retinoic acid receptor- α up-regulates proopiomelanocortin gene expression in AtT20 corticotroph cells.	Endocr J	61(11)	1105-1114	2014,11
Watanuki Y, Kageyama K, Takayasu S, Matsuzaki Y, <u>Iwasaki Y</u> , Daimon M.	Ultraviolet B radiation-stimulated urocortin 1 is involved in tyrosinase-related protein 1 production in human melanoma HMV-II cells.	Peptides	61	93-97	2014,11

Fukata Y, Yu X, Imachi H, Nishiuchi T, Lyu J, Seo K, Takeuchi A, Iwama H, Masugata H, Hoshikawa H, Hosomi N, <u>Iwasaki Y</u> , Murao K.	17β -Estradiol regulates scavenger receptor class BI gene expression via protein kinase C in vascular endothelial cells.	Endocrine	46(3)	644-650	2014,8
<u>岩崎泰正</u> , 西山充, 田口崇文, 次田誠, 岡崎瑞穂, 中山修一, 川村和夫	下垂体 ACTH 産生腫瘍細胞における転写因子 Hypoxia-inducible factor1 および NFAT の役割	ACTH RELATED PEPTIDES	25	16-19	2014
綿貫裕, 蔭山和則, 高安忍, 新岡加奈子, <u>岩崎泰正</u> , 大門眞	紫外線 UVB 照射によるヒトメラノーマ HMV-II 細胞における urocortin1 mRNA 発現についての検討	ACTH RELATED PEPTIDES	25	26-29	2014
西山充, 岡崎瑞穂, 中山修一, 次田誠, 田口崇文, <u>岩崎泰正</u> , 福原紀章, 西岡宏, 山田正三, 井下尚子, 寺田典生	嚢胞性下垂体腺腫によるクッシング病の1例	ACTH RELATED PEPTIDES	25	68-70	2014
<u>岩崎泰正</u>	視床下部・下垂体機能検査：評価と判断の要点	内分泌・糖尿病・代謝内科	39	81-84	2014

